RMA SPECIAL POUR LA MECANOGRAPHIE SPECIAL

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1964

THÈSE

N° 625

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Denise GREGOIRE

née le 13 Août 1934 à Paris XVI°

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ERYTHROBLASTOPENIE NEO-NATALE BENIGNE.

(A propos de deux observations)

Président : Mr. M. LAMY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1964 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Denise GREGOIRE

née le 13 Août 1934 à Paris XVI°

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ERYTHROBLASTOPENIE NEO-NATALE BENIGNE.

(A propos de deux observations)

Président : Mr. M. LAMY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

* *Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550011_0036

A mes Parents

Qui encouragèrent mes études avec toute leur patience.

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma grande affection.

A mes Frères et Soeurs

A ma Belle-Soeur

en remerciement de son obligeante collaboration.

A mes Amis.

A mes camarades d'Internat des Hôpitaux de la Région de Paris.

A Monsieur le Professeur M. LAMY

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur D. ALAGILLE

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous inspira le sujet de cette thèse et nous aida de ses précieux conseils dans l'élaboration de ce travail, avec une constante bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de la Région de Paris.

Qui nous accueillirent avec bienveillance
au cours de notre Internat.

Hommages respectueux.

I N T R O D U C T I O N

A propos de 2 observations d'érythroblastopénie transitoire chez des nourrissons de 20 jours, il nous a paru intéressant :

- de revoir les données normales de l'érythropoièse de la naissance à 3 mois, et particulièrement l'érythroblastopénie physiologique des deuxième et troisième semaines.

- d'évoquer les problèmes diagnostiques que pose à cet âge la constatation d'une hypoplasie ou d'une aplasie médullaire portant uniquement sur la lignée rouge.

o
o o

PREMIERE OBSERVATION : GAL... Nathalie

La première observation est celle d'une enfant hospitalisée au 20ème jour de la vie pour une anémie d'installation progressive.

Antécédents

Nathalie GAL... est née au centre médico-chirurgical FOCH, le 26 novembre 1958 au terme d'une grossesse normale.

Accouchement : présentation du siège. Durée de travail : 10 heures. la mère reçoit 100 mg de Dolosal, une ampoule de Buscopan et une perfusion d'ocytocique (5 unités de Syntocinon pour 250 cc de glucosé) a été posée une heure avant la naissance pour dystocie dynamique à dilatation de 6 cm. Au cours de l'expulsion, grande extraction de siège en raison de l'arrêt de la progression de la présentation, sous anesthésie générale au cyclo-propane oxygéné. La grande extraction n'a pas présenté de difficultés particulières et tous les temps se sont déroulés sans traumatisme pour l'enfant.

A la naissance : on est frappé par l'aspect blanc et mou du nouveau-né qui aurait pu faire penser à une mort apparente, forme blanche, cependant rapidement après désobstruction, le système respiratoire s'est installé et l'enfant a crié.

Poids de naissance : 3 kg 150

Syncope blanche 20 minutes après la naissance.

Les 20 premiers jours de la vie sont marqués par la constitution progressive d'une anémie : le chiffre des globules rouges passe de 4.000.000 le 2ème jour de la vie à 2,500.000 le 20ème jour, et par l'existence d'une hyperleucocytose avec polynucléose dépassant les limites physiologiques.

Le 27 novembre 1958 : 2ème jour de la vie

l'examen clinique est normal.

la NF : G.R. : 4.000.000

G.B. : 45.400 Polynucléaires neutrophiles = 63
polynucléaires éosinophiles = 4
polynucléaires basophiles = 0
petits lymphocytes = 20
grands lymphocytes = 5
monocytes = 6
myélocytes = 2
érythroblaste = 1

Devant cette hyperleucocytose, bien qu'il n'y ait pas de foyer infectieux cliniquement décelable, on institue un traitement antibiotique : pénicilline : 1 million/jour
streptomycine : 0,15 g/jour.

On vérifie l'absence d'infection urinaire et O.R.L.

Examen cyto bactériologique des urines :
Nombreux cristaux d'urate
Rares leucocytes intacts
Pas d'hématie
Pas de cylindre
Rares cellules pavimenteuses
Pas de germe à l'examen direct
Cultures négatives.

Albumine urinaire : 1,40 g
Urée sanguine : (micro-dosage) : 1,50 g
Le taux d'urée revient rapidement à la normale le 5 décembre : 0,55 et le 8 décembre : 0,30.

O.R.L. : examen normal :

- Le 29 novembre 1958 : G.R. : 3.750.000
G.B. : 21.200
Polynucléaires neutrophiles = 58
polynucléaires éosinophiles = 2
petits lymphocytes = 31
grands lymphocytes = 0
monocytes = 4

métamyélocytes = 4
plasmocytes = 1

On ajoute au traitement du Chloramphénicol : 0,50 g/jour.

L'évolution immédiate semble favorable, l'examen clinique est toujours négatif en dehors de la pâleur qui a frappé dans les premiers jours.

Il exsite cependant quelques difficultés d'alimentation rendant les gavages nécessaires; l'enfant reçoit du lait de femme les 10 premiers jours, puis du lait Materna. Le poids tombe de 3,150 Kg à 2,850 Kg le 9ème jour, puis remonte lentement.

On vérifie la Numération formule qui est sensiblement normale :
G.R. : 3.650.000
G.B. : 11.800 dont 44 % de polynucléaires.

- Le 8 décembre 1958 : le traitement est arrêté.

- Mais le 13 décembre 1958 : otite droite.

G.R. : 2.700.000
G.B. : 49.000

Polynucléaires neutrophiles = 39
petits lymphocytes = 25
monocytes = 24
myélocytes = 4
plasmocytes = 1

Il n'existe pas d'autre foyer infectieux que cette otite, notamment pas d'infection urinaire.

On reprend un traitement par Terramycine : 0,10 g/jour.

- Le 15 décembre 1958 :

La nouvelle numération confirme l'importance de l'anémie et l'hyperleucocytose.

G.R. : 2.500.000
G.B. : 45.000

L'enfant est alors transférée dans le service du Professeur Lelong pour déterminer la cause de cette anémie.

PREMIERE OBSERVATION

TABLEAU DES EXAMENS HEMATOLOGIQUES DES 20 PREMIERS JOURS

Dates	Globules rouges	Globules blancs	polynucléaires neutro	polynucléaires éosino	lymphocytes petits	lymphocytes grands	monocytes	Autres éléments
27-11-58	4.000.000	45.400	63	4	20	5	6	Myélo 2 Erythro 1
28-11-58	3.920.000	35.000	64	3	30	0	3	Erythro 1
29-11-58	3.750.000	21.200	58	2	31	0	4	Méta 4 Plasmo 1
2-12-58	3.650.000	11.800	44	6	47	0	3	
8-12-58	3.500.000	18.500	54	0	31	0	8	Myélo 4 Méta 3
13-12-58	2.700.000	49.000	39	0	25	0	29	Méta 2 Myélo 4 Plasmo 1
15-12-58	2.500.000	45.000						

EXAMEN A L'ENTREE DANS LE SERVICE LE 16/12/58

Enfant âgée de 20 jours, poids : 3 kg 180, taille : 51 cms

- apyrétique
- on est frappé par la pâleur, intense.
- il n'y a pas d'ictère, aucun reflet jaune, les conjonctives sont pâles, non subictériques.
- le foie et la rate sont normaux.
- coeur, respiration : normal.
- gorge : normale
- réflexes archaïques : normaux.

Examens biologiques

NF : G.R. : 2.800.000 G.B. : 24.300

Hb : 54 %
VG : 1,03
Diamètre des hématies : 8,75 µ

anisocytose légère.

Polynucléaires neutrophiles = 71
Polynucléaires éosinophiles = 3
Polynucléaires basophiles = 1
Lymphocytes : 6
Monocytes : 17
Métamyélocytes : 1
Myélocytes : 1

Réticulocytes : 0,6 %
Plaquettes : 180.000
Groupes : de l'enfant : O Rh +
de la mère : O Rh +
Test de Coombs direct : négatif
Bilirubine : néant
Recherche de sang dans les selles : 3 examens successifs négatifs
Résistance globulaire : normale
hémolyse initiale : 5 ‰
" totale 3 ‰

Myélogrammes

Un premier myélogramme est fait le jour de l'entrée.

Le compte rendu en est donné par le Docteur ALAGILLE :

- moelle de richesse moyenne
- érythroblastopénie : 11,5 d'érythroblastes, avec faible proportion de formes mûres. Sur 100 érythroblastes, les différents stades sont représentés de la façon suivante :
  - proérythroblastes : 3
  - érythroblastes basophiles : 42
  - érythroblastes polychromatophiles : 31
  - érythroblastes acidophiles : 24
- Il existe 6 % de cellules monocytoïdes : ces cellules sont des cellules au cytoplasme clair, légèrement bleuté, bourré de fines granulations azurophiles, au noyau réniforme dont la chromatine est peu différente de celle des granulocytes, ce qui laisse supposer que ces éléments pourraient être des cellules atypiques de la lignée myéloïde.

Un deuxième myélogramme le lendemain confirme le faible pourcentage d'érythroblastes : 14 %.

En conclusion : la cause de cette anémie semble être une hypoplasie médullaire portant uniquement sur la lignée rouge.

On peut éliminer :

- une anémie par hémolyse :-pas d'ictère
  - bilirubine indirecte normale
  - pas de réaction érythroblastique, ni réticulocytaire, bien au contraire
  - pas d'incompatibilité des groupes sanguins : mère et enfant O +
- une anémie post-hémorragique :
  - pas d'hémorragie extériorisée, pas d'hémorragie microscopique
  - pas d'hémorragie foeto-placentaire puisque le chiffre des globules rouges était sensiblement normal à la naissance
  - pas de réaction érythroblastique.

Seule est donc retenue l'érythroblastopénie à l'origine de cette anémie.

L'EVOLUTION EST RAPIDEMENT FAVORABLE

- La correction de l'anémie est obtenue par une seule transfusion de 100 cc de globules déplasmatisés. Le nombre des globules remonte à : 5.750.000 le 22 décembre 1958 et se maintient : 5.850.000 le 27 décembre.

- La recherche d'un foyer infectieux est restée négative en dehors de l'otite droite :
  - ponction lombaire : normale
  - examen cytobactériologique des urines : normal
  - coproculture : colibacille non agglutinable.

Le traitement antibiotique établi à l'entrée :
pénicilline 1 million
streptomycine 0,15 g puis l'érythromycine : 0,15 g
mycostatine 1 c

entraîne rapidement

- la guérison de l'otite
- la normalisation de la formule blanche.

L'enfant sort donc du service, en parfait état, le 27 décembre 1958, il a alors 1 mois.

L'EVOLUTION ULTERIEURE CONFIRME LA GUERISON

Il est suivi à la consultation jusqu'à l'âge de 18 mois, et ne reçoit aucun traitement.

- à 2 mois : le chiffre des G.R. reste à un niveau acceptable ;
  G.R. : 3.700.000 G.B. : 5.800 dont 29 % poly.
  une nouvelle ponction sternale ramène une moelle riche : le chiffre ses érythroblastes médullaires remonte : 16 %.

- à 4 mois : la moelle est tout à fait normale
  le chiffre des érythroblastes est à 35 %
  la numération globulaire est normale : 4.160.000

- ultérieurement, le contrôle régulier des numérations globulaires donnera toujours un chiffre de G.R. supérieur à 4 millions.

EN RESUME

A l'occasion d'une anémie progressive, on découvre chez une enfant de 20 jours une érythroblastopénie modérée et transitoire puisque l'anémie se répare avec une seule transfusion, et que le myélogramme en amélioration à l'âge de 2 mois est normal à l'âge de 4 mois. La surveillance de l'enfant jusqu'à l'âge de 18 mois permet d'affirmer la guérison définitive.

La cause même de cette érythroblastopénie sera débattue plus loin. On peut discuter cependant dès maintenant la possibilité :

1) d'une cause toxique : le chloramphénicol administré du 3ème au 12ème jour de la vie à la dose de 0,50 g/jour, mais l'anémie semble s'être installée en même temps et non pas secondairement à l'administration du chloramphénicol.
2) d'une cause infectieuse : en raison de la polynucléose importante, mais le seul foyer infectieux retrouvé était une otite, et cette infection n'a jamais retenti gravement sur l'état général.

TABLEAU DES EXAMENS HEMATOLOGIQUES

DE 3 SEMAINES A 18 MOIS : PREMIERE OBSERVATION

Dates	G.R. X 1.000	Hb	VG	Réticulocytes	G.B.	Polynucléaires			Lymphocytes	Monocytes	Autres éléments	Erythroblastes médullaires
						N	E	B				
17-12-58	2.800	54%	1,03	0,6 %	24.300	71	3	1	6	17	Méta 1 Myélo 1	11,5 % 14,5 %
20-12-58	2.500	42%	0,84	0,8 %								
22-12-58	5.750	108%	0,93									
27-12-58	5.850	115%	0,98									16 %
13-1-59	5.050	94%	0,94		6.600	37	5		55	3		
27-1-59	3.700	70%	0,94		5.800	29	1		57	13		
17-2-59	4.050	65%	0,81	1 %	5.300	13	4		73	9	Plasmo 1	
17-3-59	4.160	76%	0,91	0,8 %	10.200							35 %
19-5-59	4.850	80%	0,82	0,4 %	7.800	30			66	4		
29-9-59	4.820	100%	1		7.000	33	1		62	2	Plasmo 1 Cellule hyperbaso 1	
10-5-60	4.300	76%	0,88		7.200							

MYELOGRAMMES - PREMIERE OBSERVATION

	16-12-58	17-12-58	31-1-59	20-3-59
Polynucléaires neutrophiles	42	27,5	12,5	8
Polynucléaires éosinophiles	1	1	0,5	-
Polynucléaires basophiles	-	1	-	-
Métamyélocytes neutrophiles	15,5	21,5	21	13
Métamyélocytes éosinophiles	1	0,5	1,5	2
Métamyélocytes basophiles	-	-	-	-
Myélocytes neutrophiles	7	11,5	19,5	14
Myélocytes éosinophiles	1,5	0,5	0,5	2
Myélocytes basophiles	-	-	-	1
Promyélocytes	2,5	6	1	2
Myéloblastes	-	3,5	-	-
Erythroblastes acidophiles	0,5	4	5,5	12
Erythroblastes polychromatophiles	2	4,5	3,5	8
Erythroblastes basophiles	8 11,5	4 14,5	5,5 16	7 35
Proérythroblastes	1	2	1,5	8
Hémocytoblastes	2,5	-	0,5	1
Histioblastes	-	-	-	-
Lymphocytes	5,5	12	27	20
Monocytes	3,5	-	-	1
Plasmocytes	0,5	-	-	-
Histiocytes	-	-	-	-
Cellules réticulaires	-	-	-	1
Cellules monocytoïdes	6	-	-	-
Mégacaryocytes	Présence	Présence		

DEUXIEME OBSERVATION : GIB... Marguerite

La deuxième observation est celle d'une enfant hospitalisée pour céphalhématome et troubles neurologiques. La ponction sternale au 20ème jour de la vie découvre fortuitement une érythroblastopénie importante alors qu'il n'existait pas encore d'anémie : l'anémie s'extériorisera à l'âge de 1 mois.

Antécédents

Marguerite GIB... est née le 26 septembre 1958 à l'hôpital de Longjumeau. Poids de naissance : 3,300 kg.

Elle a été réanimée pendant 20 minutes.

L'accouchement aurait été normal.

- travail 1 h 30
- liquide ammotique non teinté
- cordon normal, pas de circulaire
- pas de forceps.

Mais la mère, 40 ans, primipare, tombe dans le coma 1 heure après l'accouchement et meurt 2 heures après, sans que l'on trouve aucune cause directe de la mort.

Les premiers jours de la vie, l'état de l'enfant est assez précaire.

Au 3ème jour : hémorragie méningée - Ponction lombaire : 20 hématies par champ. Alb. = 1,40 g

Au 4ème jour : ictère banal.

A partir du 9ème jour : muguet, vomissements en jet.

Alimentation à la sonde (Alfalac) car l'enfant n'a pas de réflexe de succion.

L'enfant est hospitalisée à l'âge de 17 jours dans le service du Professeur LELONG le 13 octobre 1958.

A l'examen d'entrée on note :

- un état de déshydratation. Poids 2,900 kg, taille 48 cm
- un abcès sous-cutané de la cuisse droite et des nodosités de la cuisse gauche.
- un céphalhématome pariétal droit, l'existence d'un relief central dur fait penser à une fracture
- des signes neurologiques :
  - hypotonie du MI droit et une hypotonie modérée des autres segments
  - des réflexes archaïques faibles ou absents.

    Moro : faible

    Grasping : +

    Pas de soutien, ni marche automatique

    Pas de succion
- des malformations :
  - pieds bots : talus varus à droite

    talus à gauche
  - signe d'Ortolani à droite.

Pendant les 6 jours de cette hospitalisation, on n'observe pas de changement au point de vue neurologique : le fond d'oeil est normal, la radio du crâne également, la ponction lombaire confirme l'hémorragie méningée. Une otite bilatérale est paracenthésée le lendemain de l'entrée : pus et l'abcès de la cuisse est incisé.

L'enfant est réhydratée par voie intra veineuse les 2 premiers jours, la perfusion contient de la Pénicilline : 2 millions, puis elle reçoit 3 jours de Terramycine et de Mycostatine.

Sur le plan hématologique : la numération formule sanguine du 14 octobre 1958 montre un chiffre de globules rouges normal, mais la présence d'une monocytose importante.

G.R. : 4.400.000 Hb 68 % VG = 0,77

G.B. : 21.600 Polynucléaires neutrophiles : 36

Polynucléaires basophiles : 1

Lymphocytes 20

Monocytes 42

Myélocyte 1

Plaquettes : 110.000

Temps de saignement : 3 minutes.

En raison de cette monocytose qui est constituée par des monocytes vrais en grande majorité mûrs et par quelques très rares formes immatures on demande :

- des réactions de la toxoplasmose et un PAUL et BUNNEL qui sont négatifs, et
- une ponction sternale le 16 octobre qui ramène une moelle riche, mais très pauvre en érythroblastes : 6 %

Polynucléaires neutrophiles		16	Erythro acido	1	
"	éosinophiles	2,5	polychro	0,5	
"	basophiles	0	baso	4	6 %
Lymphocytes		6,5	Proérythroblastes	0,5	
Monocytes		2			

Métamyélocytes neutrophiles : 37,5

Myélocytes neutrophiles : 22,5

Promyélocytes 45

et 2 % de cellules au noyau monocytoïde, non nucléolé.

Cette érythroblastopénie est donc constatée au 20ème jour de la vie sans encore de traduction anémique, toutefois restent alors au premier plan des préoccupations le céphalhématome et les troubles neurologiques. L'origine de ceux-ci doit-elle être rapportée à l'hémorragie méningée, à une foetopathie (monocytose) ou à un traumatisme cérébral obstétrical ? Dans le doute, on décide une exploration neuro-chirurgicale dans le service du Docteur GUIOT à l'hôpital FOCH où l'enfant est transférée le 18 octobre 1958.

Pendant son séjour à l'hôpital FOCH :

L'exploration chirurgicale est faite : on trouve un céphalhématome calcifié, mais ni fracture du crâne, ni hématome extra ou sous-dural.

Le tableau neurologique reste inchangé.

Cependant les chirurgiens signalent l'apparition d'une anémie à

2.000.000 et une formule sanguine comprenant 10 % de cellules jeunes promyélocytes et myélocytes.

L'enfant est donc de nouveau hospitalisée dans le service du Professeur LELONG.

A son retour dans le service le 29 octobre, elle est âgée de 1 mois.

- l'état général est meilleur, elle a repris du poids : 3,300 kg
- les séquelles neurologiques sont importantes : hypotonie prédominant à droite, réflexes primaires quasi inexistants.

Une nouvelle numération formule sanguine du 1-11-58

G.R. : 3.000.000 Hb : 58 % VG : 0,96

G.B. : 15.400

Polynucléaires neutrophiles	: 38
polynucléaires éosinophiles	: 12
Lymphocytes	: 36
Monocytes	: 12
Métamyélocytes	: 1
Myélocytes	: 1

Une transfusion de 50 cc fait remonter le chiffre des globules rouges.

N.F. du 7-11-58 :

G.R. : 4.300.000 Hb : 78 % VG : 0,9

G.B. : 10.200

Elle est revue à l'âge de 3 mois :

- elle est bien colorée, garde toujours des séquelles neurologiques.
- la ponction sternale est normale. Le chiffre des érythroblastes est remonté à 25,5 %

CONCLUSION

Erythroblastopénie découverte à l'âge de 20 jours, ayant entraîné une anémie à 2 millions à l'âge de 1 mois. Une seule transfusion a suffi à remonter le chiffre des globules rouges à 4.300.000.La moelle a été contrôlée à l'âge de 3 mois, le chiffre des érythroblastes était revenu à la normale.

DEUXIEME OBSERVATION

HEMOGRAMMES

Dates	Hématies	Hb	VG	Leucocytes	Polynucléaires N	E	B	Lymphocytes	Monocytes	Autres éléments
14-10-58	4.400.000	68%	0,77	21.600	36		1	20	42	Myélocyte 1 plaquettes: 110.000
28-10-58	2.000.000									Promyélocyte et myélocyte 10 %
1-11-58	3.000.000	58%	0,96	15.400	38	12		36	12	Métamyélocyte 1 Myélocyte 1
7-11-58	4.300.000	78%	0,9	10.200						

MYELOGRAMMES - DEUXIEME OBSERVATION

	le 16-10-58		le 26-12-58	
Polynucléaires neutrophiles	16		23	
Polynucléaires éosinophiles	2,5		--	
Polynucléaires basophiles	-		--	
Lymphocytes	6,5		25	
Monocytes	2		-	
Métamyélocytes neutrophiles	37,5		14,5	
Métamyélocytes éosinophiles	-		0,5	
Métamyélocytes basophiles	-		-	
Myélocytes neutrophiles	22,5		10	
Myélocytes éosinophiles	-		-	
Myélocytes basophiles	-		-	
Promyélocytes	4,5		1	
Myéloblastes	-		-	
Erythroblastes acidophiles	1		16	
Erythroblastes polychromatophiles	0,5	6 %	6	25,5 %
Erythroblastes basophiles	4		3	
Proérythroblastes	0,5		0,5	
Hémocytoblaste	-		-	
Hémihistioblaste	-		-	
Plasmocytes	-		-	
Histiocyte	-		-	
Cellules réticulaires	2 % de cellules monocytoïdes		Lymphocyte jeune : 1	

ERYTHROPOÏESE NORMALE PENDANT LE PREMIER TRIMESTRE

L'interprétation de ces deux observations d'érythroblastopénie chez de très jeunes nourrissons nécessite un bref rappel de l'érythropoïèse normale au cours du premier trimestre.

En effet, au cours des 3 premiers mois, l'érythropoïèse subit des variations physiologiques importantes que l'on peut suivre sur un certain nombre d'examens hématologiques courants : numération des hématies, dosage de l'hémoglobine, numération des réticulocytes et des érythroblastes médullaires. On peut les schématiser ainsi :

- les hématies : en nombre très élevé à la naissance, atteignant un minimum inférieur à 4 millions à la fin du deuxième mois, qui persistera encore le troisième mois.

Leur taille très augmentée à la naissance, diminue pour atteindre celle de l'adulte à la fin du deuxième mois et diminuera encore pendant la première année.

- L'hémoglobine : passe d'un taux maximum les premiers jours, à un taux minimum à la fin du deuxième mois, et reste encore basse pendant la première année.

- Les réticulocytes : nombreux à la naissance, disparaissent en quelques jours pour manifester une remontée discrète au deuxième et troisième mois.

- Les érythroblastes médullaires : constituent le plus gros pourcentage des éléments médullaires à la naissance, mais leur nombre diminue très rapidement pendant la première semaine, puis plus lentement, pour atteindre un minimum pendant la deuxième et la troisième semaine. C'est à la fin du troisième mois qu'ils remonteront à un chiffre voisin de celui de l'adulte.

S'il est facile de tracer les grandes lignes de cette évolution, il est plus difficile d'en donner une explication et d'établir des

chiffres normaux pour un âge donné.

Les données normales concernant les hématies et leurs principales caractéristiques, l'hémoglobine, les réticulocytes, sont bien codifiées, compte tenu des variations individuelles beaucoup plus importantes chez le nourrisson que chez l'adulte.

La principale difficulté réside dans l'établissement du myélogramme normal au cours des 3 premiers mois et nous nous y attacherons plus spécialement, étant donné son importance pour notre sujet.

o
o o

DONNEES HEMATOLOGIQUES NORMALES AU COURS DU PREMIER TRIMESTRE

Nos références principales sur les données hématologiques normales sont :

- l'Encyclopédie médico-chirurgicale de Pédiatrie, dont nous donnons les deux tableaux établis par C. POLONOVSKI (39) sur le sang périphérique (tableaux 1 et 2). Il n'existe pas dans cet ouvrage d'étude détaillée du myélogramme du nourrisson, non plus que dans les traités de base de pédiatrie et d'hématologie.

- les travaux de DOUGLAS GAIRDNER, JOHN MARKS, JANET D. ROSCOE (17-18)

1) la moelle osseuse normale (tableau 6)

2) l'érythropoïèse normale (tableau 3)

Les auteurs étudient 105 échantillons de sang veineux et 102 prélèvements de moelle pratiqués chez 25 enfants. Les prélèvements sont répétés au cours du premier trimestre :

1er jour, 3ème-5ème jour, 8ème-10ème jour, 26ème-33ème jour, 55ème-62ème jour, 82ème-99ème jour.

- les travaux de Kurt GLASER, Louis R. LIMARZI et Henry G. PONCHER (23)

151 prélèvements de sang veineux et 151 ponctions sternales ont été faits, dont 49 sur des enfants de moins de 3 mois (tableaux 4 et 5).

Ces deux études américaines confirment les données rassemblées par C. POLONOVSKI sur le sang périphérique. Elles sont particulièrement intéressantes en ce qui concerne le myélogramme normal par l'importance numérique des statistiques personnelles des auteurs, et par la comparaison qu'ils font de leurs propres travaux avec ceux déjà parus dans la littérature.

Pour souligner la difficulté d'établir les chiffres normaux des divers constituants cellulaires de la moelle osseuse, nous donnons les

résultats un peu discordants obtenus par : A. CROSCA, D. LOSCIALPO, G. SANTANGELO (9), qui ont étudié 40 prélèvements médullaires pratiqués chez 10 enfants au 1er, 3ème, 6ème, 10ème, 14ème jour de la vie (tableau 7) et le relevé des résultats des examens hématologiques pratiqués dans le service, concernant 43 enfants sains au-dessous de 3 mois (tableau 8).

GLOBULES ROUGES/mm3 ET HEMOGLOBINE (g pour 100 cm3)

AUTEURS	AGE	GR/mm3	Hb g %
DOCHAIN et coll. (30)	Nouveau-né	4.900.000(3,3-7,6)	17,9(14,4-21,6)
cités par SMITH(97)	-		18 (14-23)
BLACKFAN et coll. (12)	-	5.100.000	17,6
WINTROBE (113)	-	5.100.000($\pm$100.000)	19,5 $\pm$ 5
RASI et coll. (82)	Premiers jrs	5.500.000-6.320.000	18 - 19,7
BLACKFAN et coll.	2 - 3 jours	5.300.000	18
WINTROBE	2 - 3 jours	5.100.000	19
WINTROBE	4 - 8 jours	5.100.000	18,3 $\pm$ 4
WINTROBE	9-13 jours	5.000.000	16,5
BLACKFAN et coll.	14 jours	-	17
MACY (65)	1 mois	4.300.000-4.340.000	13,1
WINTROBE	14-60 jours	4.700.000($\pm$900.000)	14 $\pm$ 3,3
MACY	2 mois	3.690.000-3.740.000	10,8 - 11,3
MACY	3 mois	3.900.000-3.940.000	10,9 - 11
BLACKFAN et coll.	-	4.300.000	11,4
MACY	4 mois	4.290.000-4.300.000	11,5 - 11,6
WINTROBE	3 - 5 mois	4.500.000($\pm$ 700.000)	12,2 $\pm$ 2,3
MACY	5 mois	4.500.000-4.660.000	11,7 - 11,8
MACY	6 mois	4.600.000-4.750.000	11,7
BLACKFAN et coll.	-	4.600.000	11,5
MACY	7 mois	4.670.000-4.870.000	11,4 - 11,5
-	8 mois	4.710.000-4.810.000	11,2 - 11,4
-	9 mois	4.780.000-4.840.000	11,2 - 11,4
-	10 mois	4.680.000-4.900.000	11,1 -11,3
-	11 mois	4.800.000-4.920.000	11,1 - 11,2
-	12 mois	4.650.000-4.860.000	11,1 - 11,3
BLACKFAN et coll.	-	4.700.000	12,2
WINTROBE	6 - 11 mois	4.600.000	11,8
-	2 ans	4.600.000	11,5
BLACKFAN et coll.	-	4.800.000	12,9
WINTROBE	3 ans	4.500.000	12,5
-	4 ans	4.600.000($\pm$ 600.000)	12,6
BLACKFAN et coll.	-	4.800.000	13,1
WINTROBE	5 ans	4.600.000	12,6
-	6 - 10 ans	4.700.000	12;9
BLACKFAN et coll.	8 - 12 ans	5.100.000	14,1
WINTROBE	11-15 ans	4.800.000	13,4
MACY	adulte	5.400.000($\pm$800.000)	16 $\pm$ 2
	adulte	4.800.000($\pm$600.000)	14 $\pm$ 2

TABLEAU 1 - D'après l'E.M.C. - Pédiatrie I - (39)

INDICES GLOBULAIRES SUIVANT L'AGE

AGE	AUTEURS	Volume corpusculaire	Poids d'hémoglobine corpusculaire	Diamètre globulaire	Hématocrite (%)
sang du cordon	GUEST et coll(40)	113			
nouveau-né	DOCHAIN et coll(30)	112			
-	WINTROBE (113)	106	38	8,6	54 ± 10
-	SMITH (97)		35 - 37		
-	MUGRAGE (76)		35 - 37		53,2
-	WAUGH et coll(111)				51,3
-	ANDERSEN et coll(5)				56,5
2 à 3 jours	WINTROBE	105	37		53,5
4 à 8 jours	-	103	36		52,5
10 jours	GUEST et coll	107			
9 - 13 jours	WINTROBE	98	33		49
14 - 60 jours	-	90	30	8,1	42 ± 7
3 à 5 mois	-	80	27	7,7	36
3 à 5 mois	SMITH				34,2
6 à 11 mois	WINTROBE	77	26	7,4	35,5± 5
1 an	-	78	25	7,3	35
1 an	GUEST et coll.	71			
2 ans	WINTROBE	77	25		35,5
3 ans	-	80	27	7,4	36
4 ans	GUEST et coll.	80			
11 à 15 ans	WINTROBE	82	28	7,4	39
adulte	WINTROBE				
	-	87± 5	29 ± 2	7,5±0,3	47± 7
	-	87± 5	29 ± 2	7,5±0,3	42± 2

TABLEAU 2 - D'après l'E.M.C. - Pédiatrie I - (39)

CONSTANTES HEMATOLOGIQUES DE LA NAISSANCE A 3 MOIS

Age moyen	Naissance	1 jour	4 jours	9 jours	29 jours	59 jours	89 jours
Age limite	cordon	2-24 H.	3-5 jours	8-10 jours	26-33 jrs	55-62 j.	82-99 j.
Nombre de cas	12	10	24	22	19	7	11
Hb (g/100 ml)	17,6	20	18,6	17,6	14,4	11,6	11,9
Hb totale en g	42,2	51,4	41,9	41,4	33,7	31,1	39,2
Hématocrite	56	63	57	50	44	35	37
GR million/cm3	5,25	5,81	5,67	5,41	4,61	3,91	4,22
GR total $X10^{-9}$	1,276	1,502	1,296	1,270	1,093	1,045	1,403
MC Hb	33,7	34,5	32,9	32,7	31,2	29,9	28,7
M G V μ^3	107	108	99,3	99,2	94,3	90	86,8
M C H C %	31,8	32,6	33	32,8	33,5	33,2	32,8
Réticulocytes pour 100 GR.	3,5	3,9	2,75	0,79	0,76	2,5	0,88
Erythroblastes médullaires par cm3	---	40,632	6,995	2,813	6,316	22,300	29,500

TABLEAU 3 - D'après GAIRDNER (D.), MARKS (J.), ROSCOE (J.D.) - (18)

CONSTANTES HEMATOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT PENDANT LES DEUX PREMIERES ANNEES

AGES	Hb g/100 cc	Erythro-cytes millions	Leuco-cytes	Hémato-crite	Volume globul. moyen μ^3	Concentration moy. globul. d'Hb g	Concentration d'Hb glob. %	Réticulo-cytes
et 2 j.	18,4	5,98	22.800	57,3	95,2	31,4	32	6,6
et 4 j.	19,4	6,03	21.680	54,3	91	32,4	35,4	10,1
et 6 j.	16,2	5,24	14.940	50,7	96,6	34,6	35,6	7,6
et 8 j.	17,7	5,95	16.850	53,4	91	29,6	30,8	4,6
1-14 j.	16,5	5,21	12.720	50,7	98,2	31,8	32,2	0,7
5-17 j.	14,7	4,33	11.740	44	96,3	31,3	32,7	
0-21 j.	16	4,76	12.320	44,3	94,6	31,3	32,7	
2-23 j.	13,5	4,58	11.420	42	91,6	29	31,2	
5-30 j.	12,3	3,95	11.270	35,3	91,3	27,3	30	
et 3 m.	10,5	3,81	9.930	34,7	91,8	27,3	29,7	
et 6 mois	11,3	4,21	19.430	39,7	96,6	26,3	28,3	
et 9 m.	10,2	4,66	12.600	35,7	77	21,7	28,3	
0-12 m.	11,2	5,02	16.230	35,1	70	22	31	
ème ann.	12,8	4,63	12.570	37,3	80,7	27,7	33,7	

TABLEAU 4 - D'après GLASER (K.), LIMARZI (L.R.), PONCHER (H.G.) - (23)

L E S H E M A T I E S

Leur nombre :

A la naissance : leur nombre dépasse 5 millions par mm3, les chiffres extrêmes allant de 4,8 à 7 millions.

Ces variations importantes sont dues : d'une part au lieu du prélèvement : le chiffre donné par le prélèvement capillaire est plus élevé. D'autre part, à la ligature plus ou moins tardive du cordon, le chiffre obtenu étant plus élevé en cas de ligature tardive.

Le premier jour de la vie : ce nombre augmente encore jusqu'à un chiffre moyen à 5,5 à 6 millions. Cette augmentation étant peut-être expliquée par la déshydratation avec hémoconcentration du premier jour.

Dès le deuxième jour : il se produit une diminution du nombre des hématies atteignant à la fin du premier mois un chiffre moyen de 4 millions (3.950.000 à 4.640.000). Cette baisse se poursuit plus lentement.

Le minimum est atteint au cours des deuxième et troisième mois : de 3.600.000 à 3.900.000 pour les chiffres les plus bas. Puis une ascension lente aboutit à un chiffre moyen de 4.800.000 à la fin de la 1ère année.

Leur diamètre et leur volume

A la naissance il existe une macrocytose physiologique diamètre moyen 8,6 μ, volume globulaire moyen supérieur à 100 μ^3 (95 à 113μ^3)

L'hématie ne retrouvera la taille adulte que progressivement, à la fin du deuxième mois : diamètre 7,7 μ , volume globulaire moyen 90 μ^3.

Ces volumes diminueront encore un peu au cours de la première année, tombant à 7,3 μ et 71 μ^3 à 1 an.

L'HEMOGLOBINE

Le poids d'hémoglobine pour 100 cm3 de sang

- A la naissance, très élevé : 17 à 18 g
- Le premier jour, augmente encore : 19 à 20 g, probablement par le même phénomène que l'augmentation du nombre des hématies.
- Pendant le premier mois : il baisse progressivement pour atteindre 13 g à la fin du premier mois.
- Le chiffre minimum de 11 g est obtenu aux deuxième et troisième mois.
- Il reste entre 11 et 12 g pendant la première année, et remonte lentement vers le chiffre adulte.

La teneur moyenne des érythrocytes en hémoglobine ou

$$\frac{\text{Hémoglobine en g pour 100 cc de sang}}{\text{Hématies en millions par MM3}} \times 10 = 29 \text{ µµ g chez l'adulte.}$$

représente le poids d'hémoglobine contenu dans un globule rouge. Sa valeur élevée à la naissance : 34 µµ g, baisse progressivement à 27 à la fin du troisième mois, le minimum sera atteint à la fin de la première année : 21 à 22. Il n'y aura pas d'hypochromie les premiers mois puisque le volume des hématies diminue en même temps.

La concentration moyenne en hémoglobine des hématies ou poids d'hémoglobine pour 1 cc de culot globulaire.

$$\frac{\text{Poids d'hémoglobine}}{\text{Hématocrite}} = 0,34 \text{ chez l'adulte.}$$

On en donne le résultat en pourcentage en multipliant par 100.

Chez l'adulte = 34 % $\pm$ 2

Sa valeur est au contraire stable pendant les 3 premiers mois. 32 à 33 %, avec les chiffres extrêmes :

pour GLASER : de 35,6 à 32,7

pour GAIRDNER : de 31,8 à 33,5

pour GUEST (26) : de 31,7 à 34,5

LES RETICULOCYTES

Sont le reflet dans le sang périphérique de l'activité médullaire.

Leur nombre est élevé à la naissance, 4 à 6 %, et reste inchangé

pendant les 3 premiers jours.

SEIP (50) a étudié les réticulocytes pendant la première semaine de la vie, selon leurs différents stades de maturité. Il conclut que les hématies quittent plus tôt les organes formateurs chez le nouveau-né que chez l'adulte et que la formation des hématies à la naissance est 3 à 5 fois plus active que chez l'adulte.

Le troisième jour leur nombre baisse rapidement pour atteindre le chiffre adulte à la fin de la première semaine, et un chiffre inférieur les jours suivants. Ils remontent à un niveau légèrement supérieur à la normale, 2 % environ au cours du deuxième mois. Ceci laisse déjà prévoir la baisse de l'activité érythropoïétique de la moelle à partir de la fin de la première semaine et sa reprise au deuxième mois. L'étude de la moelle elle-même le confirmera.

LA MOELLE OSSEUSE ET LA LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE

La moelle est le seul lieu de l'érythropoïèse chez l'enfant né à terme.

L'activité érythroblastique de la moelle sera jugée sur le pourcentage des érythroblastes parmi les autres éléments médullaires. L'étude des différentes formes d'érythroblastes selon leur maturité : proérythroblastes, érythroblastes basophiles, polychromatophiles, acidophiles, se prête mal à une comparaison entre les différents travaux, la classification étant assez subjective, notamment pour les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles.

Nous avons reproduit 4 tableaux de myélogramme dûs à :

GLASER : tableau 5

GAIRDNER : tableau 6

GROSCA : tableau 7

Nos données personnelles : tableau 8.

L'examen comparé des 4 tableaux fait apparaître :

- un fait constant et essentiel : la chute des érythroblastes à un niveau minimum à la fin de la deuxième semaine. Ce minimum se maintient plus ou moins jusqu'à la fin du premier mois.

- des différences : en ce qui concerne l'intensité de cette chute
  minimum à 8 ou 6,8 pour les statistiques américaines
  minimum à 22 ou 23 % pour la statistique italienne et la nôtre.

Le tableau 9 superposant les 4 courbes de pourcentage d'érythroblastes en fonction de l'âge, la fait clairement apparaître.

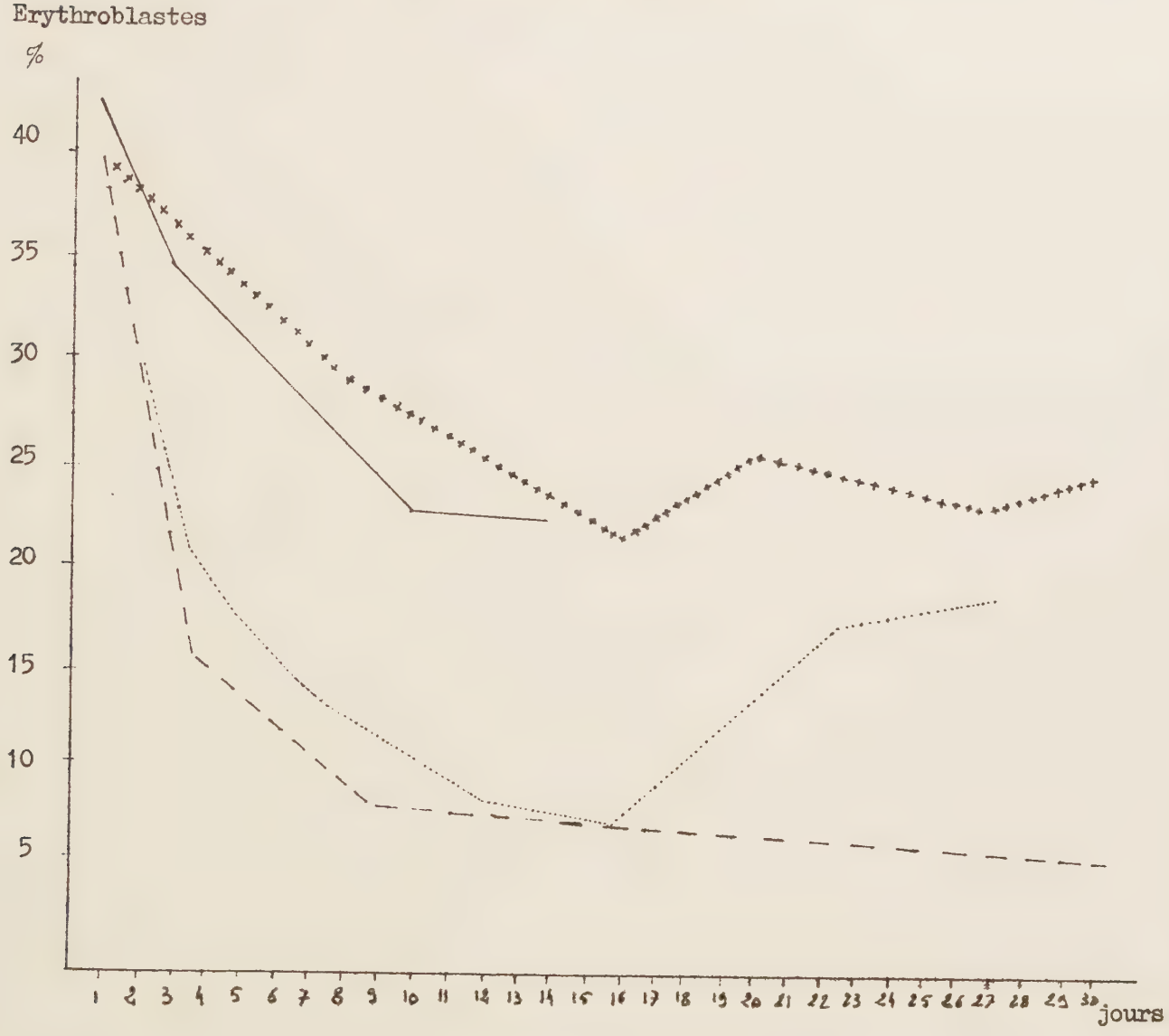

Tableau 9

Légende :
Statistique de GLASER .....
" GAIRDNER _ _ _ _
" GROSCA _____
" Personnelle +++++++

Dans tous les cas : il semble que l'on puisse distinguer plusieurs périodes :

- A la naissance : important pourcentage des érythroblastes
  32,2 % pour GLASER
  40 % (18,5 à 65) pour GAIRDNER
  42,95 % pour GROSCA
  40 % selon nos constatations.

- Dans la première semaine, chute rapide des érythroblastes puisque l'on passe de :
  32,2 % à 13,85 % pour GLASER
  40 % à 8 % pour GAIRDNER
  42,95 % à 29,60 % pour GROSCA
  40 % à 30 % dans notre tableau.

- Le minimum est atteint entre la deuxième et la quatrième semaine :
  8,4 % au 15-17ème jour pour GLASER
  6,8 % au 26-33ème jour pour GAIRDNER
  23,09 % au 14ème jour pour GROSCA
  22 % au 15-17ème jour dans notre tableau.

- La remontée à un chiffre stable et voisin de la normale se fait à la fin du troisième mois :
  19,48 % au 2-3ème mois pour GLASER
  16 % du 82 au 92ème jour pour GAIRDNER
  28 % au 2-3ème mois dans notre tableau.

Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux obtenus par les auteurs cités par GAIRDNER et GLASER; Tous enregistrent une chute à la fin de la première semaine.

TECILACIZ (1935) : étudie 30 nouveau-nés au premier et au septième jour : 66 % le premier jour, 40 % le septième jour. Signale que sa technique détruit les globules blancs, ce qui explique le chiffre élevé d'érythroblastes.

SHAPIRO et BASSEN (51) (1941) : font également une ponction médullaire le premier et le septième jour chez 35 enfants nés à terme.
32 % le premier jour, 12 % le septième jour.

LAMY (12)(31) : 35 % à 50 % le premier jour, 25 % à 35 % à la fin de la première semaine.

Puis, chez l'enfant de plus d'un mois jusqu'à l'âge de 2 ans, la formule se stabilise mais le pourcentage des érythroblastes reste plus élevé que chez l'adulte : 15 à 30 % au lieu de 10 à 20 % chez l'adulte normal.

WEENEKLAAS (55) (1938) et VOGEL et BASSEN (57) (1939) sont cités par GLASER qui signale que leurs résultats, portant sur peu de cas dans les premières semaines de la vie, sont comparables aux siens.

La baisse de l'activité érythroblastique médullaire se traduit non seulement par une diminution du pourcentage des érythroblastes au cours des deuxième et troisième semaines, mais encore par diminution du nombre absolu des érythroblastes, accompagnant une diminution du nombre total des cellules de la moelle. Comme l'a montré GARDNER (tableau 6).

Le chiffre moyen des cellules de la lignée rouge par cc est de :

48.600 à la naissance
6.900 du 3ème au 5ème jour
2.800 du 8ème au 10ème jour
6.300 du 26ème au 33ème jour
22.300 du 55ème au 62ème jour
29.500 du 82ème au 99ème jour.

AGES	Nbre de cas	Cellules de la série myéloïde % (neutrophiles							Cellules de la série rouge %						
Jours		Myélo-blastes	Leuco blastes	Promyé locytes	Myélo cytes	Métamyé locytes	Poly nucl.	Série Myélo	Pronor moblast	Erythr Baso	Erythro polychr	Erythr acido	Série éryth.	Rapport Myéloïd Erythoï	Lympho
1-2	5	0.8	1.64	3.7	16.35	20.3	6.65	53.82	0.75	2.65	27.05	1.64	32.2	1.85	13.5
3-4	5	0.6	1.7	6.45	18.35	28.45	2.65	70.90	0.25	1.95	18.05	1.15	21.2	4.54	7.75
5-6	5	1.8	1.95	6.80	17.5	31.15	6.10	66.95	0.90	1.85	13.70	0.8	17.25	5.45	13.10
7-8	5	2	2.01	2.84	17.33	35.12	7.56	72.91	0.80	1.16	10.39	1.54	13.85	5.60	12.84
11-14	5	1.3	1.35	1.3	18.05	26.95	15.8	68.05	0.8	1.3	5.45	1.6	9.15	11.18	22.55
15-17	5	2.55	2.45	2.3	19.75	24.6	11.	65.55	0.8	1.05	4.9	1.65	8.40	9.36	25.35
20-21	4	2	2.31	3.62	9.62	14.25	8.81	45.37	1.19	1.69	10.5	0.94	14.31	3.44	40
22-23	4	1.81	2.12	4.25	13.19	17.62	5.69	48.12	1.06	3.12	10	2.31	16.50	3.11	35.19
25-30	4	2.19	1.25	2.44	19.56	29.19	8.81	68	0.56	2.5	12.31	2.81	18.19	4.08	13.19
Mois															
2-3	7	2.48	0.94	0.43	16.59	21.56	6.32	50.38	0.64	2.1	13.40	3.26	19.48	3.13	29.43
4-6	4	1.56	1.62	0.56	16.31	27.81	8.62	59.25	0.62	2.75	12.25	0.75	16.62	4.60	24
7-9	3	1.83	0.75	1.08	15.83	23.67	6.8	53.7	0.50	1.92	18.17	4.33	24.91	2.35	21.25
10-12	3	1.17	1.17	1	18.5	24.5	8	57.92	0.50	1.33	16.33	1.42	19.58	3.98	21.92
2 ans	3	0.67	1.67	1.75	13.33	21.75	14.08	56.33	0.83	1.25	19.5	2.08	23.66	2.48	19.33

MYELOGRAMMES SELON L'AGE

TABLEAU 5 - D'après GLASER (K.), LIMARZI (L.R.), PONCHER (H.G.) - (23)

- LA MOELLE NORMALE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS

- COMPTE DES CELLULES NUCLÉÉES

	0 - 24 h	3 - 5 j.	8 - 10 j.	26 - 33 j.	55 - 62 j.	82 - 99 j.
Nombre de cas	19	23	23	19	6	12
Nbre total de cellules milliers/ cm3	136 (45-290)	56 (5-117	35 (5-100)	108 (61-248)	180 (62-338)	201 (108-449)
Cellule de la série rouge %	40 (18,5-65)	15,3 (0-32)	8 (0-20,5)	6,8 (2-16)	14,8 (7,5-34)	16 (6,5-31,5)
Série myéloïde %	46,4 (20-73)	60,6 (44-88)	50 (34-73)	31,1 (13-55)	36,6 (22-50,5)	36,8 (10,86)
Lymphoïde %	12,1 (2-22,5)	22,9 (7,5-58)	37,3 (20-64)	55,6 (43-84)	48,5 (15-61)	47 (4,5-83,8)
Monocytes %	1,5 (0-3)	1,2 (0-3)	1,7 (0-3)	1,1 (0-2,5)	0,1 (0-0,5)	0,5 (0-2)
Cellules de la série rouge milliers/cc	48,6 (13-124)	6,99 (0-24)	2,8 (0-9,2)	6,3 (0,18-19)	22,3 (4,6-50,4)	29,5 (49-8,3)
Série myéloïde	56,3 (17-108)	33,3 (1-7,79)	18,2 (3-3,62)	29 (4,3-82)	53,9 (95-97)	71,8 (11-172)
Série lymphoïde	14,2 (2-44)	9,59 (1,8-30)	9,2 (2,2-27)	54,9 (4;4-162)	81 (15-181)	79,7 (9-133)
Monocytes	1,9	0,6	0,4	0,8	0,1	0,1

TABLEAU 6 - D'après GAIRDNER (D.), MARKS (J.), ROSCOE (J.D.) - (17)

MYELOGRAMME NORMAL AU COURS DES 14 PREMIERS JOURS DE LA VIE

	1 jour	3 jours	6 jours	10 jours	14 jours
Hémo cytoblastes	0,53 (0,2-1)	0,42 (0,3-0,7)	0,38 (0,3-0,5)	0,32 (0,2-0,6)	0,26 (0,1-0,4)
Série granulocytaire	19,38 (17-22,2)	24,60 (22,2-30)	30,00 (26-33)	33,06 (31,6-33,7)	34,09 (31-37,2)
Poly nucléaires	28,50 (20,2-32,2)	20,40 (17-23,2)	18,10 (16-20,8)	14;70 (12-16,6)	15,34 (12,4-16,7)
Proérythro blastes	1,38 (0,7-2,2)	1,03 (0,6-1,4)	0,89 (0,4-1,2)	0,50 (0,4-0,6)	0,70 (0,4-1,1)
Erythroblastes basophiles	4,0 (2,9-5,2)	3,44 (2,1-4,8)	2,59 (1,6-3,8)	1,86 (1,6-2,2)	1,66 (1,4-2,9)
Erythroblaste	22,72 (19,7-24,6)	18,17 (14-20,2)	14,79 (11,2-18)	10,70 (9,6-12,2)	12,42 (10-18)
Erythroblaste	14,92 (13,3-18,3)	13,74 (10-15)	11,32 (9,2-13)	9,78 (8,4-12,2)	9,44 (8,6-10,8)
	42,95 (38,6-48,2)	34,13 (31,6-40,0)	29,60 (26-30,2)	23,40 (21-25,1)	23,09 (21,4-24)
Lymphocytes	6,89	15,46	19,97	26,44	24,42
Monocytes	1,36	1,54	1,38	0,12	1,18
Cellules	0,73	0,67	0,67	0,56	0,60
Hémo histioblastes	0,29	0,22	0,19	0,22	0,18
Cellules	0,89	0,94	0,93	0,74	0,84
Réticulocytes cordon (6)	4,86	3,07	1,27	0,47	0,36

TABLEAU 7 - D'après CROSCA (A.), LOSCIALPO (D.), SANTANGELO (G) - (9)

RELEVE DES EXAMENS HEMATOLOGIQUES CHEZ 43 ENFANTS SAINS

(Service du Pr LELONG)

AGES	Nombre de cas	Hématies	Réticulo-cytes	Erythro-blastes totaux %	Pro érythro blastes	Erythroblastes		
						baso-philes	polychro-philes	acido-philes
24 h	1	4.740.000	4	40	3	8	10	19
7-8ème jr	7	4.725.000	1,4	30	3,5	3,5	10	12,5
9-13ème jr	5	5.024.000	0,5	26	2,5	4	9	11,5
15-17ème j.	7	5.190.000	0,76	22	2	3,5	7	9,5
18-23ème j.	6	5.396.000	1,05	26	4	4,5	8,5	9
24-30ème j.	6	4.404.000	0,4	23	2,5	4	8	8
2-3ème sem.	11	4.245.000	2	28	3	5	9	11

TABLEAU 8

LES DIFFERENTES PHASES DE L'EVOLUTION DE L'ERYTHROPOÏESE AU COURS DU PREMIER TRIMESTRE

ESSAI D'INTERPRETATION

Des données hématologiques normales que nous avons réunies, on peut retenir que :

- le taux d'hémoglobine, après son importante élévation immédiatement après la naissance, chute jusqu'à la fin de la huitième semaine, et reste ensuite compris en 11 et 12 grammes pour 100 cc de sang, jusqu'à 18 mois.

- Le nombre des hématies tombe proportionnellement moins bas, en raison de diminution concomitante de la taille des hématies, comme le mesure le volume globulaire moyen.

- Par contre, la concentration moyenne en hémoglobine reste pratiquement constante.

La conclusion en est que le système érythropoïétique du nourrisson est fait pour maintenir constant le taux d'oxygène dans le sang artériel. Ceci nécessite dans les conditions normales d'oxygénation une concentration minimum d'hémoglobine de 11 à 12 grammes pour 100 millilitres de sang, correspondant à une concentration d'oxy-hémoglobine d'environ 11 grammes %, puisque l'hémoglobine est saturée à 95 % d'oxygène, concentration qui est précisément celle du sang de la veine ombilicale chez le foetus. Ce fait est particulièrement bien souligné par GAIRDNER (18), et nous lui emprunterons la démonstration des variations de l'activité érythropoïétique médullaire en fonction des variations du volume d'oxygène du sang artériel.

Nécessité d'une adaptation du système érythropoïétique à la naissance.

Lors du passage de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine, les poumons remplacent le placenta comme source d'oxygène. Le résultat immédiat en est une augmentation de la saturation en oxygène du sang artériel. Celui-ci est en effet saturé à 65 % pendant la vie intra-utérine

et à 95 % après la naissance.

A la fin de la gestation, le sang du cordon contient 17,6 grammes pour cent d'hémoglobine, l'hémoglobine étant saturée à 65 % d'oxygène, la concentration d'oxyhémoglobine est de 11,4 grammes pour cent dans le sang artériel du foetus (ceci n'est qu'une approximation car en réalité dans le foetus, le sang artériel est partiellement mélangé au sang veineux).

Après la naissance, la saturation de l'hémoglobine en oxygène augmentant, la quantité d'oxyhémoglobine augmente considérablement et si l'on admet avec GAIRDNER la nécessité d'un taux constant d'oxyhémoglobine chez le nourrisson et chez le foetus, on explique la baisse de l'hémoglobine après la naissance.

On peut alors diviser les 3 premiers mois de la vie en 3 phases :

- du 1er au 9ème jour de la vie : le taux d'hémoglobine reste au-dessus du taux de naissance
- du 9ème au 59ème jour : le taux d'hémoglobine tombe rapidement jusqu'à 11-12 g %
- du 59ème jour au-delà : l'hémoglobine se maintient à 11-12 g.

Du 1er au 9ème jour de la vie

Après leur brève élévation pendant les premières 24 heures due à l'hémoconcentration, l'hémoglobine et le nombre des hématies retrouvent au 9ème jour le niveau de la naissance.

L'hémoglobine restant élevée, la moelle n'est pas stimulée et le nombre des érythroblastes passe de 41.000 par cm3 à la naissance à 2.800 au 9ème jour, et les réticulocytes de 4 % à 0,79 %.

La baisse des érythroblastes n'est pas encore sensible sur le chiffre des hématies, les érythroblastes formés continuant à mûrir.

Du 9ème au 59ème jour de la vie

La destruction des hématies n'est plus compensée par une érythropoïèse suffisante, leur nombre diminue au-dessous de 4 millions, tandis que l'hémoglobine chute.

Comme le taux d'hémoglobine tombe, le nombre d'érythroblastes

médullaires tend à augmenter, si bien qu'au 29ème jour, quand le taux d'hémoglobine est descendu à 14,4 grammes, le nombre d'érythroblastes est remonté à 6.300 par cm3. Quand le taux d'hémoglobine atteint 11 à 12 grammes, l'érythropoïèse augmente rapidement, si bien qu'au 59ème jour, le nombre d'érythroblastes atteint 22.000 et les réticulocytes 2,5 %.

Du 59ème au 89ème jour

Pendant cette période, le haut niveau de l'érythropoïèse se maintient comme en témoigne le compte des érythroblastes : 30.000 au 89ème jour.

Par conséquent, le nombre absolu d'hématies formées augmente, et l'hémoglobine totale également (gain de 10 g en 30 jours). Mais l'augmentation de ce gain est concurrencée par l'augmentation de la croissance, aussi la concentration en hémoglobine et le nombre d'hématies au mm3 se modifient peu.

En conclusion : les facteurs responsables des variations des globules rouges après la naissance sont de deux sortes :
- variation de l'érythropoïèse
- effet de la croissance.

Il n'y a pas d'augmentation évidente de l'hémolyse pendant les premières semaines, car la durée de la vie des hématies est normale : en effet, pour mettre en évidence d'éventuels mécanismes d'hémolyse, on a examiné (49) le comportement des hématies d'adulte dans le sang circulant du nouveau-né, et ceux du nouveau-né dans le sang circulant d'enfants plus âgés, à l'aide de l'agglutination différentielle.

En ce qui concerne les érythrocytes d'adultes transfusés au nouveau-né, on a pu mettre en évidence un temps de survie de 115 à 120 jours. On a décelé un taux de destruction en ce qui concerne les érythrocytes du nouveau-né de : 0,9 %, ce qui correspond à un temps de survie d'environ 111 jours. La survie des hématies du nouveau-né est donc sensiblement égale à celle de l'adulte. De même la durée de vie des hématies marquées au Cr^{51} (E. KAPLAN - 29) montre une survie normale les 5 premiers jours, raccourcie de la troisième à la neuvième semaine. Mais ce raccourcissement apparent s'explique par une population d'hématies plus vieille du fait de l'insuffisance de l'érythropoïèse; de nouveau normale de la dixième à la dix-septième semaine.

L'ERYTHROPOÏESE NORMALE CHEZ LE PREMATURE

L'érythropoïèse du prématuré présente quelques particularités par rapport à celle du nouveau-né à terme.

A la naissance

- La polyglobulie est moins importante chez le prématuré et la macrocytose initiale d'autant plus élevée que le poids de naissance est plus faible.

- Le taux d'hémoglobine est élevé.

- Le pourcentage de réticulocytes est plus élevé que chez l'enfant né à terme.

- Il peut persister les premiers jours des érythroblastes en nombre important dans le sang périphérique.

- Les érythroblastes médullaires sont très nombreux (50 % des éléments médullaires) et sont représentés pour les 2/3 par des érythroblastes acidophiles.

Les semaines qui suivent la naissance

- La chute des hématies et de l'hémoglobine est plus profonde et plus prolongée que chez le nouveau-né à terme, entraînant une anémie du deuxième au quatrième mois.

- Les érythroblastes médullaires ont une évolution un peu particulière :

  - Leur chute est particulièrement rapide, un premier minimum est atteint au troisième jour, le pourcentage d'érythroblaste peut tomber à 3 ou 4 %. La diminution des érythroblastes se fait aux dépens des érythroblastes acidophiles.

  - Entre le troisième et le dixième jour, il existe une remontée à 18 % grâce à un pourcentage important d'éléments jeunes (cette remontée extérioriserait la nature hémolytique de l'ictère).

- Au onzième-douzième jour : un nouveau minimum est atteint : 8 %

- A partir de ce moment, la remontée se fait progressivement : 12 % à la quatrième semaine; 20 % à la septième semaine.

- Les réticulocytes, suivant la même courbe que les érythroblastes médullaires, sont en général plus nombreux que chez le nouveau-né à terme.

- La survie des hématies est nettement diminuée dans les premiers jours; ceci est en relation avec l'hyperhémolyse et la fragilité globulaire, probablement due au pourcentage d'hémoglobine foetale plus importante chez le prématuré.

Elle est également raccourcie de la troisième à la neuvième semaine; on invoque comme pour le nouveau-né à terme, le rôle du vieillissement de la population des hématies.

L'anémie précoce du prématuré semble donc due :

- d'une part, à l'hémolyse des premiers jours
- d'autre part, à l'insuffisance médullaire, en plus de l'hypoplasie médullaire qui est complètement corrigée à la septième semaine, il existe secondairement une insuffisance médullaire relative, la moelle étant incapable de fournir un nombre suffisant d'érythroblastes, du fait de la croissance extraordinaire du prématuré qui double son poids de naissance 2 fois plus vite que le nouveau-né à terme.

LES ERYTHROBLASTOPENIES DU NOURRISSON

La découverte d'une érythroblastopénie chez un nourrisson anémique pose le problème de son étiologie.

Nous éliminerons rapidement les anémies des pancytopénies où l'érythroblastopénie accompagne une aplasie ou une hypoplasie des autres lignées médullaires. Puis nous envisagerons les différentes érythroblastopénies médullaires pures où, comme dans nos deux observations, le déficit médullaire est uniquement érythroblastique.

1) LES PANCYTOPENIES

Elles peuvent être primitives (constitutionnelles ou non), ou secondaires à une intoxication, une infection, une hémopathie.

Les pancytopénies constitutionnelles (5) (11) (28)

- La maladie de FANCONI est une pancytopénie congénitale souvent familiale, associée à des malformations dont les plus fréquentes sont une pigmentation cutanée, une hypotrophie staturale, des malformations osseuses, une insuffisance ou des malformations génitales, des manifestations neurologiques, une microcéphalie et des malformations rénales. Les troubles hématologiques apparaissent habituellement dans la seconde enfance, exceptionnellement chez le nourrisson.

- La pancytopénie chronique de ESTREN et DAMESHEK (15) est une maladie familiale, où la pancytopénie est isolée sans la pigmentation ni les malformations de la maladie de FANCONI.

Les pancytopénies secondaires

Elles peuvent être d'origine toxique, médicamenteuse : la liste des médicaments susceptibles d'entraîner une aplasie médullaire est longue. Ces médicaments sont d'ailleurs peu employés chez le nourrisson. Citons seulement le Chloramphénicol.

Elles peuvent être d'origine infectieuse, mais le rôle exclusif

de l'infection est toujours difficile à affirmer.

Enfin, elles sont parfois secondaires à une hémopathie : leucose aiguë ou à une myélosclérose au cours de la maladie d'ALBERS-SCHONBERG.

Les pancytopénies idiopathiques, dans lesquelles on ne retrouve pas de caractère constitutionnel, ni d'étiologie particulière, peuvent être aiguës ou chroniques.

2) LES ERYTHROBLASTOPENIES MEDULLAIRES PURES

Certaines sont bien individualisées :

- L'érythroblastopénie congénitale ou maladie de BLACKFAN-DIAMOND.
- L'érythroblastopénie aiguë décrite par GASSER (19) au cours d'états infectieux, toxiques, allergiques et par OWREN (38) au cours d'anémies hémolytiques.
- L'érythroblastopénie due à une dépression de l'érythropoïèse après des transfusions répétées.

D'autres sont plus contingentes : érythroblastopénie au cours des états d'hypotrophie (46) (30), au cours des insuffisances rénales (43) ou des tumeurs du thymus, mais ces deux dernières éventualités n'ont pas été signalées chez le nourrisson.

Une forme retiendra notre attention, décrite par SMITH sous le nom d'anémie non hémolytique du nouveau-né, interprétée comme une perturbation des mécanismes de régulation de l'érythropoïèse après la naissance, aboutissant à une aggravation de la période arégénérative.

Erythroblastopénie congénitale ou maladie de BLACKFAN-DIAMOND

Cette maladie entrevue par JOSEPHS en 1936, a été décrite par BLACKFAN et DIAMOND en 1938 sous le nom d'anémie hypoplastique. Ultérieurement, l'étude en a été reprise par GASSER en 1949 sous le nom d'érythroblastopénie chronique idiopathique, par CATHIE en 1950 sous le nom d'érythrogenesis imperfecta. Différents travaux, notamment ceux de CATHIE, Jean BERNARD et Coll., LELONG et Coll., FISHER et ALLEN ont mis en évidence l'existence d'un trouble de maturation érythroblastique dans certains cas.

Plus récemment, à la suite de GASSER, de nombreux auteurs, en particulier ALLEN et DIAMOND ont étudié les effets de la corticothérapie.

Nous résumerons un travail de J. BERNARD, M. SELIGMAN, J. CHASSIGNEUX et C. DRESH (3) de 1962, portant sur l'étude de 68 observations de la littérature et 14 observations personnelles.

Définition

La définition de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND se heurte à plusieurs difficultés en raison de la variabilité des critères retenus par les différents auteurs.

Les seuls critères indiscutés sont le caractère normochrome et normocytaire de l'anémie, la réticulocytopénie, l'absence de désordres notables des lignées blanches et plaquettaires et l'absence d'étiologie actuellement connue. Par contre les autres critères sont d'appréciation plus difficile; il en est ainsi de l'âge de début, toujours dans la première enfance pour la majorité des auteurs, mais parfois plus tardivement pour certains, de la nature des anomalies érythroblastiques et de la durée d'évolution.

Circonstances d'apparition

L'anémie de BLACKFAN-DIAMOND atteint les deux sexes, elle ne paraît pas avoir de prédominance géographique dans la race blanche, a été observée dans la race jaune.

Dans la majorité des cas, elle n'a pas de caractère familial; cependant il existe quelquefois une atteinte de deux membres d'une même fratrie. La grossesse est normale ou bien l'on ne signale que des troubles mineurs et divers. Un faible poids de naissance est assez souvent signalé malgré l'absence de prématurité nette. L'âge de début est difficile à préciser étant donné l'apparition progressive de la pâleur, mais dans l'immense majorité des cas il est très précoce:avant l'âge de 6 mois, très souvent avant 3 mois, et même dans les tout premiers jours dans plusieurs observations. Les débuts plus tardifs sont rares et posent un problème nosologique difficile, on retrouve 7 observations dans la littérature dont le début s'étage entre 7 mois et 4 ans.

Clinique

Le seul signe constant est la pâleur, intense, presque toujours isolée. Il n'y a pas en règle de malformations importantes associées (cependant 11 fois sur l'ensemble des observations, on retrouve une anomalie congénitale mineure). La morphologie particulière décrite par CATHIE associant cheveux clairs, nez camus, lèvre supérieure épaissie et hypertélorisme est très inconstamment retrouvée.

Certains auteurs signalent l'existence d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie ou d'une hépato-splénomégalie qui disparaissent après transfusions et qu'ils attribuent au retentissement circulatoire de l'anémie.

La tolérance des enfants atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND à des taux très bas d'hémoglobine est remarquable. Le retentissement staturo-pondéral est très variable.

Hématologie

La maladie n'atteint que la lignée rouge. Une éosinophilie sanguine et médullaire est parfois signalée.

L'anémie : normochrome, normocytaire, atteint habituellement avant tout traitement des taux extrêmement bas, inférieurs à un million de globules rouges.

Le myélogramme est d'une richesse cellulaire globale normale et il n'y a pas d'anomalies des lignées granulocytaire et mégacaryocytaire. On peut décrire trois aspects de la lignée érythroblastique :

a) Type 1 : le plus souvent on note une diminution globale du chiffre des érythroblastes, d'importance variable (0 à 10 % des éléments médullaires); mais l'équilibre entre les variétés d'érythroblastes éventuellement présents est normal.

b) Type 2 : il existe un arrêt de maturation à un stade variable de l'érythrogénèse, proérythroblaste, érythroblaste basophile ou polychromatophile; la moelle étant de richesse normale ou plus souvent faible.

c) Type 3 : dans 12 % des cas, la lignée érythroblastique est normale

ou riche, et tous ses éléments sont présents en proportion normale. Cette variété paraît devoir être rattachée à la maladie en raison de l'importance de la réticulocytopénie qui témoigne d'un arrêt de maturation à l'érythroblaste acidophile.

Outre cette diversité des myélogrammes d'un malade à l'autre, il peut exister chez un même malade des variations dans la richesse érythroblastique, d'un territoire à l'autre ou dans le temps, et dans le type d'aspect de la lignée érythroblastique. Ceci donne toute sa valeur à la réticulocytopénie qui est un élément majeur de la maladie, et permet d'y rattacher les formes à moelle normale.

La réticulocytopénie est habituellement très importante, de l'ordre de un pour mille, à des examens répétés; toutefois le taux des réticulocytes peut atteindre de façon très transitoire des chiffres de 2 à 3 %, qui restent pathologiques en valeur absolue, étant donné l'importance de l'anémie.

Les autres examens complémentaires permettent de confirmer que le trouble de production érythrocytaire est seul en cause.

L'évolution et le pronostic

Sont sous la dépendance, d'une part de la possibilité de rémissions spontanées, d'autre part de la conduite du traitement comprenant corticothérapie et transfusions, qui permet d'attendre la rémission spontanée dans les cas les plus favorables ou de reculer l'évolution fatale dans les autres cas. Malheureusement, on est limité dans ce traitement par les complications liées soit aux transfusions répétées, hémochromatose essentiellement, car la tolérance aux transfusions est remarquable, soit à la corticothérapie.

Les rémissions spontanées

Surviennent à un âge extrêmement variable entre un an et demi et 14 ans et demi. Les observations où la rémission est survenue soit à un très jeune âge (moins de 2 ans) soit après une courte évolution (moins d'un an après le début) posent un problème nosologique. Il semble cependant difficile de les exclure du cadre de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND lorsque les autres critères sont présents. La fréquence statistique des

rémissions est impossible à indiquer, beaucoup d'enfants étant en cours d'évolution au moment de la publication de leur observation.

Le traitement

La corticothérapie est un progrès important, puisqu'elle permet dans de nombreux cas d'espacer les transfusions. Certains facteurs paraissent conditionner l'efficacité de la corticothérapie : le délai qui sépare le début du traitement du début de la maladie, la plupart des malades traités dans un délai de moins de 3 mois ont répondu au traitement, par contre la majorité de ceux qui ont été traités après 3 ans ont été un échec. Le caractère familial de l'affection serait un élément défavorable. La nature du trouble de l'érythropoïèse ne semble pas jouer un rôle dans la sensibilité aux corticoïdes.

L'un des meilleurs critères d'efficacité est la survenue d'une crise réticulocytaire 8 jours en moyenne après le début du traitement et le maintien d'un chiffre satisfaisant de globules rouges sans transfusion dans un délai de 4 à 5 semaines après l'institution du traitement. Même dans les cas favorables, il semble qu'il puisse persister d'importantes anomalies du myélogramme.

La physiopathologie

Elle est totalement inconnue. Seules sont permises diverses hypothèses inspirées des données cliniques, biologiques et thérapeutiques.

- L'incidence familiale de la maladie est faible, cependant plus importante que ne l'impliquerait le hasard, cette notion jointe au début très précoce de l'affection permet d'évoquer l'existence d'une anomalie génétique.

-L'existence d'un trouble du métabolisme du tryptophane, se manifestant par l'élimination urinaire de l'acide anthranilique en particulier, a fait envisager la possibilité d'une anomalie enzymatique génétique. Cependant ce trouble n'est pas constant et peut persister sous corticothérapie efficace.

- Le mode d'action des corticoïdes a donné lieu à différentes interprétations : pour certains, elle s'opposerait à un mécanisme

immunologique inhibiteur de l'érythropoïèse, pour d'autres elle stimulerait un système enzymatique participant vraisemblablement au métabolisme du tryptophane. Cette stimulation thérapeutique étant relayée par la sécrétion endogène de corticoïdes lors de la rémission spontanée.

- Enfin, les similitudes entre anémie de BLACKFAN-DIAMOND et l'anémie d'origine thymique (même caractère hématologique et même influence de la corticothérapie) semblent dignes de remarque, bien qu'on ait jamais retrouve de tumeur thymique au cours de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

LES ERYTHROBLASTOPENIES AIGÜES

Des érythroblastopénies aiguës transitoires ont été observées dans de nombreuses circonstances depuis qu'OWREN en a fait la description en 1948 au cours d'anémies hémolytiques microsphérocytaires et que GASSER en 1949 en a signalé l'existence au cours d'états allergiques, toxiques ou infectieux.

OWREN (38), en effet, décrit en 1948 une érythroblastopénie aiguë dans 6 cas dont 4 cas appartenaient à la même famille et ont présenté une crise érythroblastopénique simultanément. Pendant la crise, il notait une réticulocytopénie, une leucopénie, une thrombopénie; dans la moelle un arrêt de maturation des érythroblastes, une diminution de la bilirubinémie, une augmentation du fer sérique. L'anémie extrême était expliquée par la courte durée de vie des érythrocytes et par l'absence de régénération médullaire. La guérison spontanée est due à une régénération rapide du tissu érythropoïétique aboutissant à une réticulocytose marquée dans le sang périphérique, à une augmentation des leucocytes et des plaquettes et une chute rapide du fer sérique. La survenue simultanée de crises aplasiques chez plusieurs membres d'une même famille suggère le rôle d'un facteur extrinsèque, peut-être infectieux.

GASSER (19) en 1949 observe chez 10 enfants âgés de un an et demi à 10 ans et demi une disparition subite mais passagère des érythroblastes de la moelle, et des réticulocytes dans la moelle et le sang périphérique. Au moment de la disparition des érythroblastes, il existe dans la moelle des cellules géantes particulières, proche des proérythroblastes mais rappelant facilement par leur structure les éléments réticulo-histiocytaires : elles sont caractérisées par leur grandeur anormale, leur grand noyau à chromatine fine et peu dense et par leur protoplasme bleu foncé fragile. Ces crises durent environ une semaine et sont souvent suivies d'érythroblastose et réticulocytose.

Les enfants atteints sont des enfants porteurs de tares

érythroblastique, jusqu'à ce que le stade de maturation réticulocytaire soit atteint, ce qui demande 4 à 5 jours.

Lorsque, comme c'est le cas habituel, la crise ne dépasse 15 jours, ses conséquences cliniques dépendent de la durée de vie des hématies du sujet et de son équilibre antérieur. Chez les sujets atteints d'anémie hémolytique chronique, les crises s'extérioriseront plus fréquemment et par une anémie de degré plus sévère que chez les sujets dont la durée de vie des hématies est normale. Chez les sujets normaux, une crise de courte durée peut passer inaperçue.

Atteinte des autres lignées sanguines

L'atteinte porte essentiellement sur la lignée érythroblastique mais peut débordre sur les deux autres lignées médullaires. Dans une faible proportion de cas, on note une leuconeutropénie et une thrombopénie rapidement réversibles, et sans traduction clinique (pas de syndrome hémorragique), mais même dans ces cas-là, les précurseurs médullaires autres que les érythroblastes ne sont pas modifiés, à part quelques anomalies de maturation.

Etiologie

L'étiologie et la physiopathogénie demeurent inconnues mais les circonstances d'apparition ou les facteurs déclenchants sont multiples.

Au cours des anémies hémolytiques

Les premiers cas ont été décrits au cours de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD et bien d'autres cas ont été publiés (7 - 20 - 25 - 35 - 58) : certains auteurs (DAMESHEK et BLOOM) (10) attribuent l'arrêt de maturation médullaire à un hypersplénisme, d'autres rapportent l'existence d'auto-anticorps antiérythrocytaires. La positivité du test de COOMBS pouvant être d'ailleurs très passagère, comme nous l'avons observé une fois.

Au cours de tous les états hémolytiques constitutionnels : drépanocytose, thalassémie, favisme, anémie hémolytique constitutionnelle non sphérocytaire.

Ou de maladies hémolytiques acquises : anémies auto-immunes

constitutionnelles : réactions allergiques fréquentes, "labilité du système sanguin", dans un seul cas il s'agit d'une anémie hémolytique à sphérocytes. Le facteur déclenchant peut être tantôt une toxine, tantôt un médicament, tantôt une infection.

Depuis OWREN et GASSER, les observations se sont multipliées et bien que les étiologies soient diverses, on peut décrire un tableau clinique et hématologique commun (8).

Le syndrome fondamental initial de l'affection est représenté par l'érythroblastopénie; nous envisagerons d'abord l'étude de la moelle, puis le retentissement de ses modifications sur le sang circulant.

La moelle : l'érythroblastopénie aiguë ne correspond pas à une destruction du tissu érythroïde, ni à une réduction numérique des cellules souches, mais est caractérisée par un blocage temporaire des mitoses au stade du pro-érythroblaste. Dès que le blocage est élevé, le retour à l'état antérieur survient dans les délais normaux de maturation de la lignée érythroblastique.

La présence de pro-érythroblastes géants décrits par GASSER puis par UNDRITZ, témoigne en faveur de ce blocage : ces pro-érythroblastes géants résulteraient d'une division chromosomique sans division nucléaire (polypoïdie).

EMBERGER (13) dans son étude caryométrique de l'érythroblastopénie décrit une deuxième éventualité où la population érythroblastique n'est constituée que de quelques proérythroblastes normaux. Il existe à cette phase un refus par la moelle du fer, qui se voit d'ailleurs aussi dans tous les autres types d'érythroblastopénie. OWREN l'a bien mis en évidence par les dosages de la sidérémie qui, élevée à la phase initiale, diminue rapidement lors de la reprise de l'érythropoïèse; de même le Fe^{59} injecté pendant la phase d'érythroblastopénie ne quitte le plasma que très lentement : demi-vie 6 h 45 au lieu de 1 h 30 à l'état normal.

Retentissement sanguin de l'érythroblastopénie :

Quatre à six jours après le début du blocage médullaire s'installe la réticulocytopénie, qui dure ensuite pendant toute la période du blocage et se prolonge pendant la phase de reprise d'activité mitotique

(6 - 56), Marchiafava - Michaeli.

Au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né (1 - 27); les hypothèses pathogéniques sont là encore diverses :

- épuisement médullaire, par hyperfonctionnement in utero mais si l'on considère l'évolution des anémies hémolytiques chroniques, ce n'est pas le cas.

- dépression directe de la moelle par l'anticorps, mais cela semble peu probable car c'est au moment où le taux d'anticorps est le plus élevé (in utero) que la moelle répond le mieux.

- suppression à la naissance d'une hormone érythropoïétique de la mère qui permettait in utero une bonne réponse de la moelle, on peut admettre un retard à la formation d'érythropoïétine tant que l'anticorps est présent.

Si les érythroblastopénies aiguës sont plus fréquemment décrites au cours de maladies hémolytiques, puisqu'elles sont facilement décelées, on en observe cependant chez les sujets indemnes de syndromes hémolytiques et l'intervention d'un facteur déclenchant paraît très probable.

Rôle des facteurs infectieux

Il peut être invoqué avec des arguments de plusieurs types :
- contexte clinique, tantôt la crise est précédée d'une symptomatologie vague où domine la fièvre, tantôt elle survient au cours d'affections bien caractérisées : diphtérie, mononucléose infectieuse, ostéomyélite, abcès, salmonelloses, hépatite, rougeole.

- Avec une assez grande fréquence on peut mettre en évidence dans le sang et dans la moelle la présence des plasmocytes et de virocytes évoquant l'évolution d'une maladie virale.

- Existence de petites épidémies d'érythroblastopénie, dans des familles atteintes d'anémie constitutionnelles ou chez des malades hospitalisés dans une même salle (25 - 34).

Rôle d'un facteur toxique

Le Chloramphénicol (22), à côté des aplasies médullaires totales d'évolution irréversible, apparues après une période de latence, peut

peut donner des érythroblastopénies aiguës isolées et transitoires survenant au cours du traitement. On a montré l'existence d'anomalies vacuolaires dans les érythroblastes, proportionnelles à la dose de Chloramphénicol administrée.

Rôle de facteurs allergiques

L'existence d'un terrain allergique est mise en avant par certains, GASSER en particulier : il a observé des crises accompagnées de purpura rhumatoïde ou d'éruption après la prise de barbiturique, d'huile de chénopode. MALINVAUD (33) en a décrit après une vaccination DT, l'application de vernis.

Rôle de facteurs métaboliques

Au cours de Kwashiorkor (30) des études systématiques ont montré la possibilité d'une phase érythroblastopénique qui survient environ 3 semaines après l'instauration d'un régime correct; cette crise est attribuée soit à une carence en riboflavine, soit à un déséquilibre en acides aminés provoqué par la reprise de synthèse protéique active.

DEPRESSION MEDULLAIRE DUE A DES TRANSFUSIONS REPETEES

Les transfusions répétées sont responsables d'un freinage de l'activité médullaire. L'impossibilité de maintenir à un niveau stable les hématies dans les anémies chroniques hémolytiques ou aplastiques, est due essentiellement à la maladie elle-même (excès de destruction ou défaut de formation) mais aussi à l'effet déprimant sur l'érythropoïèse des transfusions. A l'examen des lames de ces malades, on observe pendant une période prolongée après la transfusion, la prédominance de cellules du donneur sur celles du receveur, ce qui suggère une interférence sur l'érythropoïèse du receveur.

Les preuves de l'effet déprimant des transfusions ont été apportées par les expériences sur l'animal et sur l'homme : ROBERTSON (44) a observé une diminution du nombre des réticulocytes dans le sang et la moelle de lapins rendus pléthoriques par des transfusions.

BIRKILL, MALONEY et LEVENSON (4) ont examiné les effets d'une surcharge par des transfusions sur l'activité médullaire d'adultes jeunes

normaux : une dépression temporaire de l'activité médullaire proportionnelle à la quantité de sang injectée était accusée par le déclin des réticulocytes dans le sang périphérique, des érythroblastes dans la moelle et une diminution progressive de la masse des propres hématies du receveur.

Chez le prématuré normal, on a de même observé un freinage de l'activité médullaire, dû aux transfusions : en effet chez le prématuré normal non transfusé, il existe une érythroblastopénie jusqu'à la fin de la 6ème semaine, cette érythroblastopénie physiologique va être plus durable chez le prématuré normal, mais transfusé, jusqu'à la 14ème semaine, et le taux des érythroblastes est d'autant plus faible que le nombre de transfusions est plus élevé.

	A G E				
Nombre de transfusions	4 semaines	6 semaines	8 semaines	11 semaines	14 semaines
0	14	20	21	23	23
1	8	10	14	17	-
2	12	17	17	24	-
3	-	8	10	12	-
4	-	8	8	11	23
5 et plus	-	-	6	10	23

Pourcentage des érythroblastes médullaires d'après la thèse de Prévot-Pignède (40) en fonction du nombre de transfusions reçues.

Il semble donc qu'il faille tenir compte de l'effet des transfusions dans l'interprétation d'une érythroblastopénie au cours d'une anémie chronique, et dans la conduite thérapeutique substitutive.

L'ANEMIE NON HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE

Cette terminologie avait été choisie par SMITH (52) pour souligner le fait que la découverte de l'iso-immunication foeto-maternelle par incompatibilité des groupes sanguins avait permis de dissocier les anémies considérées jusque là comme des formes mineures de l'érythroblastose foetale.

Dans ces anémies du nouveau-né, on ne retrouve pas d'hémorragie, pas d'hémolyse, pas d'ictère précoce ni d'incompatibilité des groupes sanguins.

Les caractéristiques cliniques et hématologiques de l'anémie non hémolytique du nouveau-né, telles que les définit SMITH sont :

- L'existence à la naissance ou dans les premières semaines de la vie d'un taux d'hémoglobine et d'un nombre d'hématies bien inférieurs à la valeur normale pour l'âge correspondant.

C'est une anémie normochrome, normocytaire, parfois macrocytaire, sans augmentation des érythroblastes. La moelle est normale et le pourcentage des éléments de chaque série est respecté.

La découverte de ces anomalies hématologiques a été faite soit à l'occasion d'un examen systématique de routine, soit à cause d'une pâleur d'intensité modérée ou plus marquée. Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés et l'ictère, s'il existe, est discret et survient pendant la période d'ictère physiologique.

- Ces enfants guérissent soit spontanément, soit avec une ou plusieurs petites transfusions.

Pathogénie de l'anémie non hémolytique du nouveau-né :

L'anémie marquée de ces enfants doit être comparée à la baisse plus modérée du taux d'hémoglobine et du chiffre des hématies qui existe, comme nous l'avons vu chez le nouveau-né normal. L'ajustement post-natal de l'érythropoïèse est caractérisé par une hémolyse normale ou légèrement

augmentée et une diminution de l'activité érythropoïétique. Ces modifications sont habituellement régulières et progressives et dirigées vers l'établissement d'un équilibre hématopoïétique destiné à fonctionner à un niveau plus bas que celui de la naissance. L'anémie physiologique du nouveau-né est due à une dépression passagère de l'activité médullaire pendant les premières semaines. Le degré d'anémie n'est pas proportionnel à la concentration des érythroblastes, dans la moelle : pendant la première semaine de la vie, lorsque l'hémoglobine et le nombre des hématies sont encore élevés, la moelle amorce une chute nette des cellules de la lignée érythroblastique, le niveau le plus bas est atteint dans la moelle entre la fin de la première semaine et la quatrième semaine de la vie, puis les érythroblastes augmentent rapidement. Mais l'hémoglobine et les hématies continuent à chuter pendant les deux ou trois premiers mois, sans égard pour le contingent normal d'érythroblastes dans la moelle; ceci indique un état d'hypofonctionnement plutôt qu'une hypoplasie anatomique de la moelle et une impossibilité de compenser la chute de l'hémoglobine par une formation accrue de globules rouges.

Selon cette conception, l'anémie non-hémolytique du nouveau-né résulte d'une perturbation des mécanismes normaux de régulation aboutissant à une aggravation de la phase arégénérative, qui peut avoir commencé pendant la vie foetale.

D I S C U S S I O N

Comment interpréter nos deux observations d'érythroblastopénies aiguës bénignes en fonction :

- des données normales de l'érythropoïèse
- des différentes étiologies possibles ?

EN FONCTION DES DONNEES NORMALES

Certes, dans nos observations, l'érythroblastopénie a été découverte au 20ème jour, ce qui est précisément la date de l'érythroblastopénie physiologique; les érythroblastes sont remontés à leur valeur normale au 3ème et au 4ème mois, ce qui est également le cas normalement.

Cependant dans les deux cas, le pourcentage d'érythroblastes au 20ème jour : 11,5 % dans le premier cas, 6 % dans le deuxième cas, est inférieur au pourcentage normal 26 % (valeurs extrêmes 17 % et 37 %) dans notre statistique. En comparaison avec les chiffres obtenus par GLASER ou GAIRDNER, respectivement 14 % et 6,8 %, l'érythroblastopénie observée dans nos deux cas pourrait paraître dans les limites du physiologique, mais d'une part il nous paraît plus juste de comparer entre eux des examens faits dans les mêmes conditions, d'autre part l'anémie physiologique existant pendant le 2ème et le 3ème mois est beaucoup plus modérée, ne descendant guère au-dessous de 3.700.000 hématies, alors que dans nos observations elle atteint 2.500.000 ou 2.000.000. On peut donc conclure que l'anémie et l'érythroblastopénie constatées dans nos deux cas sortent des limites du physiologique.

L'ETIOLOGIE DE CES ERYTHROBLASTOPENIES

Nous reprendrons séparément chaque observation :

Dans la première observation :

Nous avions soulevé deux hypothèses :

- action toxique du Chloramphénicol
- rôle d'une infection.

Ce qui ferait envisager une érythroblastopénie aiguë bénigne, type GASSER : remarquons d'abord que l'on ne retrouve pas le blocage médullaire au stade de proérythroblaste, ni la présence de proérythroblastes géants qui ont été signalés dans les érythroblastopénies de ce type : sur le premier myélogramme qui est aussi celui où le pourcentage d'érythroblastes est le plus bas, donc a priori le plus caractéristique, la répartition des érythroblastes est la suivante :

Proérythroblaste : 1
Erythroblastes basophiles : 8
Polychromatophiles : 2
Acidophiles : 0,5
Total : 11,5

Mais peut-être cette absence de blocage au stade de proérythroblaste n'est-il pas un argument irréfutable car on peut très bien admettre que notre ponction médullaire, faite alors que l'anémie évoluait déjà depuis quelques jours, n'a pas saisi ce blocage, et qu'elle a été faite juste au moment de la libération médullaire, ce qui est possible étant donné la prédominance d'érythroblastes basophiles, formes encore très jeunes.

Quel serait alors le facteur déclenchant : Chloramphénicol ou infection ?

Le Chloramphénicol : il a été administré du 3ème au 12ème jour de la vie, à la dose de 0,50 g/jour, dose importante. Certes le propre des érythroblastopénies aiguës réversibles dues au Chloramphénicol est d'apparaître en cours de traitement sans phase de latence, et de s'accompagner souvent d'un aspect vacuolaire des érythroblastes. Cet aspect n'a pas été retrouvé dans notre cas mais n'est absolument pas un argument formel contre cette hypothèse. Par contre, ce qui nous permet de rejeter formellement le rôle du Chloramphénicol, est l'évolution même de l'anémie : au 3ème jour de la vie, premier jour d'administration du médicament, le chiffre des hématies n'était déjà plus que de 3.750.000; on peut donc penser que l'anémie était déjà en train de se constituer.

L'infection : bien que la clinique n'ait pu mettre en évidence de foyer infectieux, son existence paraît probable, en raison de l'hyperleucocytose : certes les chiffres extrêmes de 45.000 et 35.000 leucocytes ont été signalés dans les tout premiers jours de la vie, de même que la prédominance des polynucléaires, mais la diminution de la leucocytose sous traitement antibiotique et son ascension dès l'arrêt du traitement, coïncidant d'ailleurs avec une otite, plaide pour la réalité de l'infection.

Le rôle possible d'une infection ne peut donc pas être écarté, mais il est bien difficile d'affirmer que l'infection est responsable de l'érythroblastopénie.

Si l'on ne peut pas accepter formellement le diagnostic d'érythroblastopénie aiguë due à une infection, il reste à envisager un deuxième diagnostic probable : "l'anémie non hémolytique du nouveau-né" décrite par SMITH, due à une aggravation de la phase physiologique d'hypoactivité médullaire des premières semaines, pouvant même avoir commencé avant la naissance. Ce diagnostic peut être également retenu dans notre cas.

Il semble bien difficile dans cette première observation de trancher entre deux diagnostics possibles.

- Erythroblastopénie aiguë bénigne type GASSER, secondaire à une infection,
- anémie non hémolytique du nouveau-né, de SMITH.

Dans la deuxième observation

L'érythroblastopénie est constatée au 20ème jour, mais l'anémie n'est apparue qu'à la fin du premier mois. Du contexte clinique on peut retenir :

- Des troubles neurologiques prédominant, le céphalhématome et l'hémorragie méningée à la naissance, mais sans troubles hématologiques à ce moment-là ; il n'y a donc pas lieu d'en tenir compte dans l'interprétation de l'érythroblastopénie.

- Des malformations : pieds bots - luxation de la hanche (foetopathie ?)

- Une monocytose importante : constatée au premier examen hématologique (18ème jour de la vie), l'origine n'en a pas été retrouvée.

- Une infection : abcès sous-cutané - otite purulente

- La mort de la mère : inexpliquée.

Le contexte clinique fait apparaître plusieurs points d'interrogation, mais ils ne semblent guère appeler de réponse en ce qui concerne l'érythroblastopénie.

Dans cette deuxième observation, on ne peut que retenir encore le rôle de l'infection et par conséquent la possibilité des deux mêmes diagnostics.

- Erythroblastopénie aiguë type GASSER secondaire à une infection
- Maladie non hémolytique du nouveau-né de SMITH.

°
° °

C O N C L U S I O N S

1) Deux observations d'érythroblastopénies néo-natales transitoires sont rapportées :

L'érythroblastopénie est découverte au vingtième jour de la vie, elle entraîne une anémie marquée à 2.000.000 et 2.500.000, l'évolution en est rapidement favorable puisque la guérison est obtenue au quatrième mois dans le premier cas, au troisième mois dans le deuxième cas.

2) L'interprétation de ces deux observations doit tenir compte des modifications physiologiques de l'érythropoïèse au cours du premier trimestre :

- Les données hématologiques normales et leurs variations au cours du premier trimestre sont rappelées, notamment la numération des hématies, le taux d'hémoglobine, les différents indices globulaires, le taux des réticulocytes, les données du myélogramme et plus particulièrement la lignée érythroblastique.

La difficulté d'établir un myélogramme type pour un âge donné est soulignée, la comparaison de quatre statistiques faisant apparaître des variations assez importantes dans les chiffres moyens obtenus. Cependant un fait constant est retrouvé : la chute des érythroblastes médullaires à la fin de la première semaine, leur pourcentage atteignant un taux minimum entre la deuxième et la quatrième semaine, leur retour à la normale se fait progressivement et est définitif à la fin du troisième mois.

- Il existe une phase d'hypoactivité médullaire après la naissance se traduisant de la deuxième à la quatrième semaine par une hypoplasie médullaire portant surtout sur la lignée rouge, et au cours du deuxième et troisième mois par un hypofonctionnement dont témoigne une anémie modérée.

- Cette période d'hypoactivité médullaire est expliquée par la

nécessité d'un ajustement post-natal, la moelle étant destinée à fonctionner à un niveau inférieur à celui qui existait pendant la vie intra-utérine (du fait des différences de saturation en oxygène de l'hémoglobine).

3) Les différentes étiologies d'érythroblastopénies médullaires sont rappelées :

- Erythroblastopénie congénitale chronique : maladie de BLACKFAN-DIAMOND

- Erythroblastopénies aiguës bénignes, décrites par OWREN au cours d'anémie hémolytique et par GASSER au cours d'états allergiques, toxiques, infectieux

- Erythroblastopénie due à une dépression de l'érythropoïèse après transfusions répétées

- Anémie non hémolytique du nouveau-né de SMITH interprétée comme une exagération de la phase d'hypofonctionnement médullaire.

4) La discussion de l'étiologie des deux observations d'érythroblastopénies bénignes rapportées aboutit à deux hypothèses :

- Erythroblastopénie aiguë bénigne secondaire à une infection

- Aggravation du phénomène d'hypoactivité médullaire physiologique comme dans l'anémie non hémolytique du nouveau-né de SMITH, cette deuxième interprétation nous paraissant plus probable.

o
o o

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. LAMY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALLEN (F.H.), DIAMOND (L.K.), CRAIG (J.M.)
Cause of anemia in erythroblastosis fetalis.
Am. J. Dis. Child. 96 : 505, 1958

2 - BERNARD (J.) et NAJEAN (Y.)
Insuffisance médullaire relative
Rev. Fr. Etudes Cl. et Biol., 1960, 5 : 129.

3 - BERNARD (J.), SELIGMAN (M.), CHASSIGNEUX (J.) et DRESCH (C.)
Anémie de Blackfan-Diamond.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1962, 2 : 721.

4 - BIRKHILL (F.R.), MALONEY (M.A.) et LEVENSON (S.M.)
Effect of Transfusion Polycythemia upon Bone Marrow Activity and Erythrocyte survival in Man.
Blood, 1951, 6 : 1021.

5 - BOIVIN (P.)
Maladie de Fanconi et aplasies médullaires congénitales
Actualités Pédiatriques 1959 : 93.

6 - BURSTON (J.)
Two cases of auto-immune haemolysis and aplasia.
Brit. M.J. 1959, 10 : 83.

7 - CASTILLO de BONNEVAUX (S.) et al.
Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte.
Sem. Méd., 1907, 27 : 25.

8 - CHAPTAL (J.), JEAN (R.), IZARN (P.), EMBERGER (J.M.) et NAVARRO (M.)
Erythroblastopénie aiguë : à propos de huit observations.
Médecine infantile, 1963, 5 : 267.

9 - CROSCA (A.), LOSCIALPO (D.), SANTANGELO (G.)
L'emopoiesi nell' età neonatale
Haemotologica 1960, 45 : 1077.

10 - DAMESHEK (W.) et BLOOM (M.L.)
The events in the hemolytic crisis of hereditary spherocytosis, with particular reference to the reticulocytopenia, pancytopenia and abnormal splenic mechanism.
Blood 1948, 3, 1381.

11 - DEBRAY (J.)
Les cytopénies sanguines congénitales d'origine médullaire.
Actualités pédiatriques, Paris 1962, p. 311.

12 - DEBRÉ (R.), LAMY (M.), SÉE (G.)
La Myélographie.
Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1935, 51 : 1712

13 - EMBERGER (J.)
Cytogénèse des cellules sanguines normales et pathologiques.
Etude caryométrique.
Thèse, Montpellier, 1960.

14 - EMERY (J.L.), LEMMON (D.W.)
Crises in congenital spherocytic anaemia (acholuric jaundice).
Brit. Med. J., 1954, 1 : 737.

15 - ESTREN (S.) et DAMESHEK (W.)
Familial Hypoplastic Anemia of Childhood; report of eight cases in two families with beneficial effect of Splenectomy in one case.
Am. J. Dis. Child. 1947, 73 : 671.

16 - FONTAN (A.), VERGER (P.), BENTEGEAT (J.) et NGUYEN NGOC GIAO
Deux cas d'anémie hypoplastique du nourrisson.
Ann. Péd. 1959, 97 : 286.

17 - GAIRDNER (D.), MARKS (J.), ROSCOE (J.D.)
Blood Formation in Infancy - I : the normal Bone Marrow.
Arch. Dis. Child. 1952, 27 : 128.

18 - GAIRDNER (D.), MARKS (J.), ROSCOE (J.D.)
Blood Formation in Infancy - II : Normal Erythropoiesis.
Arch. Dis. Child. 1952, 27 : 214.

19 - GASSER (C.)
Akute Erythroblastopenie, 10 Fälle aplastischer Erythroblastenkrisen mit Riesenproerythroblasten bei allergisch-toxischen Zustandsbilder.
Helvet. Paediat. Acta, 1949, 4 : 107.

20 - GASSER (C.)
Erythroblastopénie aiguë dans les anémies hémolytiques.
Sang, 1950, 21 : 237.

21 - GENS (R.)
Néonatal hematopoiesis : a commentary.
Am. J. Med. Sc. 1959, 237 : 781

22 - GHITIS (J.)
Acute benign erythroblastopenia possibly chloramphenicol induced.
J. Pediat. 1962, 60 : 566.

23 - GLASER (K.), LIMARZI (L.R.), PONCHER (H.G.)
Cellular composition of the bone marrow in normal infants and children.
Pediatrics, 1950, 6 : 789.

24 - GORDON (R.R.), VARADI (S.)
Congenital hypoplastic anaemia (pure-red-cell anaemia) with periodic erythroblastopenia.
The Lancet, 1962, February, 10, p. 296.

25 - GREIG (H.B.W.), PETZ (J.), BRADLOW (B.A.), THERON (J.J.), MORRIS (R.W.)
The familial crisis in hereditary spherocytosis : report of five cases.
S. Afr. J. Med. Sci. 1958, 23, 17.

26 - GUEST (G.M.), BROWN (E.W.), LAHEY (M.E.)
Normal blood Values in Infancy and Childhood.
Pediatric Clinics of North America 1957, May : 357.

27 - HURDLE (A.D.F.), WALKER (A.G.)
Bone-Marrow Hypoplasia in the course of haemolytic disease of the new-born.
Brit. Med. J. 1963, n° 5329 : 518.

28 - JEUNE (M.) et GERMAIN (D.)
Les cytopénies constitutionnelles hypoplastiques.
Rev. Lyonnaise de Méd. 1959, Mai p. 637.

29 - KAPLAN (E.) et KU SHIN HSU
Determination of erythrocyte survival in new-born infants by means of Cr 51 labelled erythrocytes.
Pediatrics 1961, 27 : 354.

30 - KHO (L.K.), ODANG (O.), THAJEB (S.), MARKUM (A.H.)
Erythroblastopenia (pure red cell aplasia) in Childhood in Djarkarta.
Blood, 1962, 19 : 168.

31 - LAMY (M.), SÉE (G.), CHICHE (P.), MONTEFIORE (C.)
La ponction osseuse chez le nourrisson.
Le Nourrisson, 1939, 27 : 79.

32 - MAGGIONI (G.)
Eritroblastopenia acuta transitoria in un lattante.
Haematologica Arch. 1953, 37 : 415

33 - MALINVAUD (G.)
Aspects évolutifs des anémies érythroblastopéniques (à propos de 6 observations)
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1962, 2 : 781.

34 - MANIOS (S.L.)
Oxeia Kaloethes erythroblastopenia.
Thèse, Thessalonique, 1956.

35 - MARCHAL (G.), BILSKI-PASQUIER (G.) et VORIAS (N.)
Erythroblastopénie aiguë (arrêt de maturation de la série érythroblastique dans la sphérocytose constitutionnelle. Etude caryométrique de deux cas familiaux.
Sang, 1960, 31 : 209.

36 - MARCHAL (G.), GOUTTAS (A.), BILSKI-PASQUIER (G.), TSEVRENIS (H.) DUHAMEL (G.), VORIAS (N.), PAPASPYROV (A.), FERTAKIS (A.)
Le blocage de maturation de la série érythroblastique au cours des anémies hémolytiques - Etude clinique et caryométrique.
Sem. des Hôp. Paris, 1962, 38 : 1039.

37 - NICOLA (P.)
Recherches sur le myélogramme du nouveau-né à terme, du prématuré et du post-maturé pendant les 10 premiers jours de la vie.
Minerva Pediatrica, 1956, 8 : 1454.

38 - OWREN (P.A.)
Congenital Hemolytic Anemia : Pathogenesis of the "hemolytic crisis".
Blood, 1948, 3 : 231.

39 - POLONOVSKI (C.)
Constantes biologiques du nourrisson et du jeune enfant.
E.M.C. Pediatrie I : 4002 F 10.

40 - PREVOT-PIGNEDE (J.)
Etude du myélogramme chez le nouveau-né prématuré. Influence des transfusions de sang sur l'érythropoïèse.
Thèse, Paris, 1958.

41 - REERINK (H.)
Erythroblastopénie rythmique.
Acta Paed. Belgica, 1961, 15 : 48.

42 - REVOL et MOREL
Myélogramme du Nourrisson.
E.M.C. Sang.

43 - RICHET (G.), ARDAILLOU (R.) et NAJEAN (Y.)
Erythroblastopénie et insuffisance rénale.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1962, 2 : 754.

44 - ROBERTSON (O.H.)
Experimental Plethora and blood production.
J. Exper. Med. 1917, 26 : 221.

45 - ROSSIER (A.)
Physiologie du nouveau-né.
E.M.C., Pédiatrie - I : 4002 P^{10}

46 - SARROUY (Ch.), RAFFI (A.), CABANNES (R.), BOINEAU (N.) et HADIDA (J.)
Quatre cas d'anémie subaiguë curable du nourrisson avec hypoplasie médullaire et hématopoïèse hépato-splénique.
Pédiatrie - Lyon - 1958, 13 : 843.

47 - SCHNEEGANS (E.), MICHEL (M.) et DISS (M.)
Etude de la régénération sanguine par la méthode de l'agglutination différentielle chez les nouveau-nés traités par exsanguino-transfusion pour incompatibilité Rhésus et A.B.O.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34 : 522.

48 - SCHUDMAN (I.)
The anemia of prematurity.
J. Pediatrics, 1959, 54 : 663.

49 - SEELEMAN (K.)
Untersuchungen über die Erythropoese beim Neugeborenen und jungen Saügling.
Zeitschrift. f. Kinderheilkunde. 1954, 75 : 189-208.

50 - SEIP (M.)
The reticulocyte level and the erythrocyte production judged from reticulocyte studies in new-born infants during the first week of life.
Acta Paed. 1955, 44 : 355.

51 - SHAPIRO (L.M.) et BASSEN (F.A.)
Sternal marrow changes during the first week of life. Correlation with peripheral blood findings.
Am. J.M. Sc. 1941, 202 : 341.

52 - SMITH (C.H.)
Hypoplastic and aplastic anemias of infancy and childhood : with a consideration of the syndrome of nonhemolytic anemia of the new-born.
J. Pediatrics. 1953 - 43 : 457.

53 - STAFFORD (J.L.)
Hypoplastic anaemia in Infancy.
Proc. Royal Soc. Med. 1958, 51 : 763.

54 - VAN OYE (E.L.)
Myélogramme normal chez les enfants.
Revue Belge de Pathologie et Médecine Expérimentale, 1951, 21 : 355.

55 - VEENEKLAAS (G.M.H.)
Maandschr. v. Kindergeneesk. 1938, 8 : 45 et 118.

56 - VERAS (S.) et MANIOS (S.)
Anémie hémolytique acquise par auto-immunisation ayant présenté dans son évolution une aplasie érythroblastique aiguë.
Arch. Franç. Pédiatrie, 1956, 13 : 1096.

57 - VOGEL (P.) et BASSEN (F.A.)
Sternal marrow of children in normal and pathological states.
Am. J. Dis. Child. 1939 - 57 : 245.

58 - WHITE (D.)
A case of congenital spherocytic anemia with an aregenerative crisis.
Med. J. Aust. 1956, 11 : 302.

o
o o

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]